

# Контрацепція в пременопаузі та при інших гіпоестрогенних станах

С. І. Жук

Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

## Резюме

При виборі ефективного методу контрацепції в перехідний період життя жінки (перименопауза), коли фізіологічно змінюється рівень гормонів, безпека для молочної залози та низькі тромборизики мають особливе значення. Сучасний контрацептив має володіти не лише контрацептивними властивостями, а й мати додаткові неконтрацептивні переваги. Естетрол у складі комбінованого перорального контрацептиву (Дровеліс в Україні) має схвалення від Управління з контролю якості продуктів і ліків США (FDA) та Європейського агентства з безпеки лікарських засобів (EMA). Естетрол (Е4), який входить до складу Дровеліс, є безпечним варіантом контрацепції для жінок в пременопаузі, при ранній менопаузі або при первинній недостатності яєчників завдяки тому, що: проявляє кардіопротекторні властивості проти атеросклерозу; чинить обмежений вплив на фактори печінки, які беруть участь у коагуляції, що підтверджує потенційно нижчі ризики тромбоемболічних ускладнень; не взаємодіє з транспортними білками гормонів, що позитивно впливає на лібідо, артеріальний тиск, метаболічні процеси, зумовлює безпечніший вплив на тканини молочної залози; усуває симптоми, які пов'язані з дефіцитом естрогенів, за рахунок унікальної єдиної тканинної селективності (NEST). Від прийому Дровеліс, який може усувати симптоми дефіциту естрогенів без ознак гіперестрогенії, можливий плавний перехід на подальше застосування менопаузальної гормональної терапії, наприклад, Лензетто (трансдермальний натуральний естрадіол) і Савіс (дієногест 2 мг для постійного щоденного прийому).

**Ключові слова:** естрогени, естетрол, природний естроген із селективною активністю в тканинах, NEST, естроген, гормональна терапія, Дровеліс.

## CONTRACEPTION IN PREMENOPAUSE AND OTHER HYPOESTROGENIC CONDITIONS

S. I. Zhuk

Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

## Resume

When choosing an effective method of contraception during the transitional period of a woman's life (perimenopause), when the level of hormones changes physiologically, safety for the mammary gland and low thrombotic risks are of particular importance. A modern contraceptive must have not only contraceptive properties, but also additional non-contraceptive benefits. Estetrol as part of a combined oral contraceptive (Drovelis in Ukraine) has approval from the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA). Eestetrol (E4), which is part of Drovelis, is a safe contraceptive option for women in premenopause, early menopause or primary ovarian failure due to the fact that: its cardioprotective properties against atherosclerosis; limited effects on liver factors involved in coagulation, potentially lower risks of thromboembolic events; not interact with hormone transport proteins, which has a positive effect on libido, blood pressure, metabolic processes, causes a safer effect on breast tissue; eliminates the symptoms associated with estrogen deficiency due to the unique single tissue selectivity (NEST). Taking Drovelis can eliminate the symptoms of estrogen deficiency without signs of hyperestrogenism, a smooth transition is possible to further taking menopausal hormone therapy, for example, Lenzetto (transdermal natural estradiol) and Savis (dienogest 2 mg constant daily intake).

**Key words:** estrogens, estetrol, natural estrogen with selective activity in tissues, NEST, estrogen, hormone therap, Drovelis.

Нині існує клінічна необхідність застосування нових формул гормональних препаратів з поліпшеним профілем користі / ризику і, що особливо важливо, з низькими ризиками виникнення захворювань ендометрію та молочних залоз (рак молочної залози). Це пов'язано з тим, що в умовах сьогодення — хронічного стресу, постковідного синдрому існує необхідність в препаратах, які здатні усувати симптоми естрогенового дефіциту та дисгормо-

нальних порушень і при цьому мати високий профіль безпеки.

Хронічний тривалий стрес порушує гомеостаз, впливаючи на гормональний баланс у жінок. Нестача або надлишок гормонів зазвичай позначається на здоров'ї жінки та її емоційному стані. Для усунення дефіциту естрогенів при певних станах використовується замісна або менопаузальна гормональна терапія (МГТ). Втім препарати МГТ не

мають контрацептивного ефекту, а настання вагітності можливе в пременопаузальному періоді, особливо на фоні призначення МГТ і нормалізації гормонального фону. Жінки часто сприймають, порушення менструального циклу, аменорею на фоні хронічного стресу, як неможливість настання вагітності, тож втрачають пильність в цьому питанні через брак знань та послугоування міфами. Тому у жінок в пременопаузальному періоді, особливо з порушеннями



менструального циклу, аменореєю на фоні дефіциту естрогенів (абсолютного або відносного) важливо застосовувати препарати, які нормалізують стан і додатково демонструють контрацептивні та неконтрацептивні ефекти.

Крім ефективності в усуненні симптомів дефіциту і дисбалансу гормонів, важливо, щоб препарати були безпечними для тривалого прийому саме в період перименопаузи, коли можуть спостерігатись порушення проліферації і апоптозу клітин, що пов'язано з віком, впливом факторів зовнішнього середовища, а також супутніми захворюваннями.

В період пременопаузи може виникати абсолютний або відносний дисбаланс естрогенів, прогестерону, андрогенів з негативними наслідками для здоров'я. Тому призначення гормональних препаратів в цей період життя жінки має вирішувати багато питань, а саме: як усунути дефіцит естрогенів або їх надлишок, як уникнути патологічної проліферації, як планувати своє життя, щоб забезпечити надійний безпечний метод контрацепції саме в пременопаузальному періоді, коли пологи або переривання вагітності можуть бути небажаними за медичними показаннями. Відомо, що в цей період життя вже спостерігаються перші ознаки змін менструального циклу і дефіциту естрогенів на фоні можливого настання вагітності. Тому при виборі методу контрацепції у жінок пременопаузального періоду або в ранній менопаузі важливо орієнтуватися на комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) саме з естрогенами.

В пременопаузі або при ранній менопаузі визначають особливі вимоги до естрогенів у складі КПК за принципом користь / ризику. Ідеальний естроген повинен мати наступні характеристики:

- ефективність у разі симптомів естрогенового дефіциту (зокрема, припливів, вульвовагінальної атрофії та остеопорозу в майбутньому);
- нейтральність щодо ризиків захворювань молочної залози та раку;
- нейтральність щодо гіперплазії ендометрію, яка збільшує ризик раку ендометрія;
- кардіопротекторні ефекти щодо атеросклерозу та інші захисні механізми;

- низькі тромборизики;
- сприятливий або в деяких випадках нейтральний метаболічний профіль.

Естетрол (E4) — єдиний природний, нативний фетальний естроген із селективною дією на тканини (NEST), який наразі схвалений для використання як естрогенний компонент у складі комбінованого перорального контрацептиву — Дровеліс та наразі розробляється для гормональної терапії у складі препаратів замісної, менопаузальної терапії з метою усунення симптомів, які пов'язані з дефіцитом естрогенів.

З отриманням відомостей про нові ефекти естетролу (E4) розпочалась нова ера в гормональній контрацепції, особливо для жінок пременопаузального періоду життя, що пов'язано з унікальними фармакологічними властивостями естетролу, які відсутні у інших естрогенів.

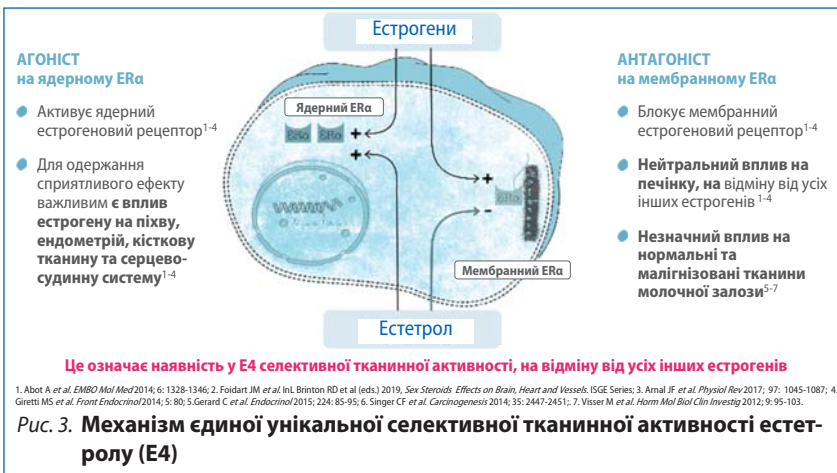
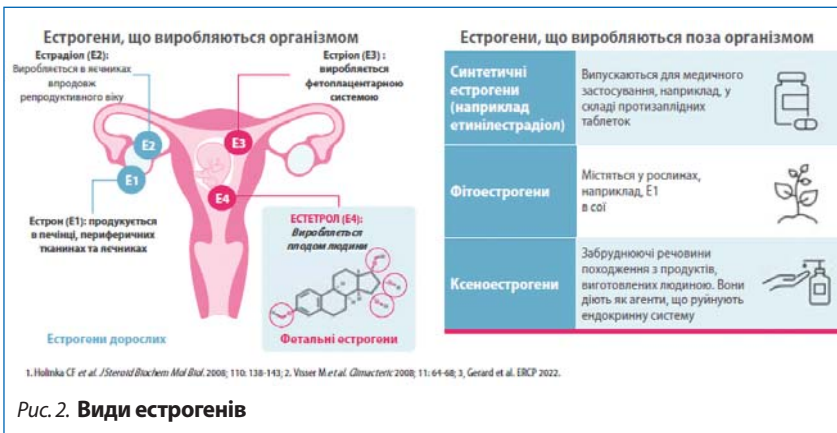
Унікальні фармакологічні характеристики забезпечують відмінний профіль безпеки, особливо для молочних залоз, печінки, серцево-судинної системи та системи згортання крові:

- естетрол не піддається вторинним перетворенням, тобто він не утворюється і не перетворюється в естрадіол (E2) та естрон (постійність і прогнозованість концентрації та ефектів);
- естетрол не має метаболітів 4-OH, 16-OH, тому відсутній їх негативний вплив на органи-мішені (відсутній непрогнозований небажаний опосередкований вплив естрогенів за рахунок метаболітів, які здатні збільшувати патологічну проліферацію клітин, процеси запалення, пошкодження структури ДНК) [1, 2];
- в естетролу відсутня залежність фармакокінетики від ферментних систем печінки. Тобто захворювання печінки, прийом інших препаратів не впливають на метаболізм і ефекти E4, тому зберігається постійна концентрація в крові і прогнозовані ефекти. Стабільний рівень транспортних глобулін- і кортикоїд-зв'язуючих білків, не викликає дефіциту або різкого підвищення кортизолу та андрогенів, тому зберігається лібідо та відсутні ризики астеничного і запального синдрому) [3, 4];

- естетрол чинить сприятливий вплив на ліпідний обмін, має менш виражений вплив на рівень тригліцеридів порівняно з етинілестрадіолом (дозозалежне зниження концентрації ліпопротеїнів низької щільності та збільшення ліпопротеїнів високої щільності за відсутності зміни рівня тригліцеридів [5];
- естетрол (E4) — не чинить впливу на ангіотензин і С реактивний білок, не призводить до затримки рідини, що важливо для функціонування серцево-судинної системи (ангіотензин — фактор підвищення тиску і впливу на судини і серцевий м'яз) [3, 4]. Позитивний вплив естетролу на серцево-судинну систему реалізується за рахунок впливу на мембранні  $\alpha$  естрогенові рецептори (ER $\alpha$ ) ендотеліальних клітин судин, як наслідок посилюється синтез оксиду азоту і відбувається розширення судин [6], а також усувається негативний вплив на обмін ліпідів і вуглеводів без прискорення процесів глікації;
- естерол (E4) чинить нейтральний вплив на індекс маси тіла, метаболізм та гемостатичну систему (прогнозується низький ризик тромбозів) [3, 4];
- естетрол (E4) здійснює позитивну нейропротекторну дію, яка реалізується за рахунок експресії алопрегнанолону та  $\beta$ -ендорфіну, їх концентрація в сироватці крові збільшується, що призводило до активації різних ділянок головного мозку (лобова кора, гіпокамп і гіпофіз у моделях на щурах) [7, 8].

Унікальність естетролу пояснюється його механізмом селективної дії. Естрогени в організмі зв'язуються з  $\alpha$  та  $\beta$  естрогеновими рецепторами.  $\alpha$ -рецептори сприяють росту клітин, а  $\beta$ -рецептори — інгібують. Кожен тип естрогену зв'язується з цими рецепторами з різним ступенем спорідненості, що призводить або до проліферації або гальмування поділу клітин.  $\alpha$ -естрогенові рецептори поділяються на ядерні  $\alpha$ -естрогенові рецептори та мембранні естрогенові рецептори. На відміну від селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERMs), естетрол (E4) відкрив новий клас природних естрогенів із селективною активніс-





Таблиця. Зв'язувальна здатність естрогенів для ERα та ERβ, константа рівноважної дисоціації (нМ) [12]

Гормон	ERα	ERβ
E4	4,9 ± 0,6	19 ± 1
E2	0,12 ± 0,03	0,15 ± 0,02

то в тканинах з унікальною подвійною роллю (рис. 1–3).

Естетрол (Е4) по різному впливає на різні тканини саме через агоністичну або антагоністичну активність на

естрогенові рецептори. На відміну від SERM та інших естрогенів, естетрол (Е4) активує лише ядерні α-естрогенові рецептори, але при цьому є антагоністом мембранних естрогенових рецепторів в тому числі і для дії естрадіолу, який

має мембранний шлях (MISS) (рис. 3) [9–11]. Таким чином, естетрол (Е4) — селективний для ядерних естрогенових рецепторів α і естрогенових рецепторів β і погано зв'язується з іншими ядерними рецепторами, навіть при дуже високих концентраціях [12]. Хоча зв'язувальна здатність естетролу (Е4) як для ERα, так і для ERβ є помірно порівняно з естрадіолом [9, 12], його зв'язувальна здатність для ERα є майже у 5 разів вищою, ніж для ERβ. Чим вищий показник константи рівноважної дисоціації, тим слабший зв'язок гормонів з рецептором і відповідно слабша його дія (табл.). Наразі немає даних про потенційне зв'язування Е4 з трансмембранним рецептором естрогену, пов'язаним з G-білком, що доводить його агоністичну взаємодію з ядерними ERα.

У всіх вивчених досі тканинах Е4 є агоністом шляху геномного ERα. Однак активація шляху MISS існує і, ймовірно, залежить від виду тканини. В ендотелії Е4 є антагоністом шляху MISS, але при використанні в деяких клітинах раку молочної залози він є агоністом шляху MISS при певних концентраціях і при певних супутніх концентраціях присутності естрадіолу. Цікаво, що в поєднанні з Е2, Е4 запобігає активації шляху MISS, спричиненій Е2, як в ендотелії, так і в ендокринно-чутливих клітинах раку молочної залози людини.

Спостереження підтверджують використання КПК з естетролом (Е4) для запобігання проліферації в молочній залозі, спричиненої Е2, у жінок у пременопаузі. Втім комбінація Е4 і прогестагену ще не була повністю оцінена щодо біології молочної залози [13].

Англомовне визначення «NATIVE» та «Selective Tissue-activity» найбільш точно передає властивості естетролу (Е4). «Природний» — тому що існує саме такий аналог в організмі (етинилестрадіол не має аналогу, тому він вважається синтетичним) та виробляється з рослинної сировини [14].

Селективна активність естетролу (Е4) полягає в тому, що він індивідуально взаємодіє з рецепторами в різних тканинах, що обумовлює його різні ефекти (рис. 1). Селективний профіль есте-



тролю (E4) покращує співвідношення користь / ризик порівняно з іншими естрогенами (рис. 1, 2).

Естетрол (E4) виступає як агоніст естрогену в наступних тканинах (на моделях щурів): у кістках, міометрії, ендометрії та головному мозку, судинах, а як антагоніст — в тканинах молочної залози (рис. 1, 2) [6, 7, 15].

Безпека для молочної залози має особливе значення в перехідний період життя жінки (перименопауза). Естетрол (E4) наразі перебуває у стадії дослідження для лікування симптомів, спричинених менопаузою, та оцінюється для лікування симптомів при прогресуючому ендокринно-резистентному раку молочної залози [13]. Вплив E4 на пухлині утворення в молочних залозах і на прогресування раку є складним і залишається предметом дискусій у літературі. Хоча E4 насамперед був описаний як проапоптотичний, також було показано, що він чинить пропухлинну дію на рак грудей [13]. Однак при інтерпретації таких досліджень важливо відзначити статус чутливості клітин раку грудей (ER+, ER-).

Відомо, що естрогени можуть діяти, як фактори росту при раку молочної залози з позитивною зміненою активністю рецепторів естрогенів (ER+), на частку якого припадає 70 % усіх випадків захворювань [16]. Дослідження, що стосуються вивчення впливу E4 на молочні залози, обмежені, але проводяться і є перспективними, особливо в онкології. Перелічені особливості естетролу обґрунтовують майбутнє застосування E4 за показаннями як у тамоксифену. Втім очікується, що естетрол буде мати меншу кількість побічних ефектів (припливи, нудота, гіпертензія, тромбоемболічні ускладнення, гіперплазія ендометрію). Дослідження в цьому напрямку тривають [17, 18]. Складності в дослідженнях і остаточних висновках пов'язані з тим, що на пухлинну тканину молочної залози, як зазначалося вище, естетрол діє по-різному: в присутності естрадіолу — як його антагоніст та блокує ефекти естрадіолу, при ER+ може діяти як на естрогенові рецептори  $\alpha$  в ядрі, так і в мембрані, але в меншому ступені активності (через шляхи MISS), також слабка проліферативна активність

відзначалась на пухлинних клітинах MCF-7 молочної залози [18]. Однак естетрол (E4) при ER- пухлинах навпаки активує апоптоз (загибель клітин), тому є дослідження, які показують, що зменшується проліферація клітин раку молочної залози [19, 20]. Підтвердження зменшення проліферації на фоні застосування E4 було продемонстровано на моделі ракових клітин молочної залози щурів, індукованих диметилбензантраценом. Було встановлено, що естетрол (E4) запобігає розвитку нових пухлин та стимулює регресію раніше існуючих [21, 22]. Також естетрол (E4) продемонстрував в попередніх дослідженнях нейтральний вплив на ріст клітин раку молочної залози та розповсюдження метастазів у легені [13, 16].

Ще в одному дослідженні E4 було показано, що естетрол дозозалежно індукує апоптоз у ракових клітинах та не впливає на проліферацію. У багатоцентровому відкритому дослідженні фази Ib / IIa з підвищенням дози (20 мг, 40 мг і 60 мг E4) у жінок у постменопаузі з резистентним прогресуючим раком грудей, в яких було неефективним лікування антиестрогенами тамоксифеном та інгібіторами ароматази, E4 виявляв протипухлинний ефект у п'яти з дев'яти пацієнок. Однак у трьох із трьох пацієнок, які отримували 60 мг E4, спостерігався прогресуючий ріст пухлини [17].

В молочній залозі на додаток до геномного ER $\alpha$  шляху [23] додався шлях MISS-ER $\alpha$ , який відіграє роль у забезпеченні міжклітинної комунікації під час розвитку певного виду раку молочної залози [24]. Сукупні дані попередніх досліджень підкреслюють складну природу дії естетролу (E4) при раку молочної залози. Естетрол може бути як антагоністом, так і агоністом шляху MISS тобто мати як пропухлинні, так і проапоптотичні ефекти, залежно від тканини та її чутливості (пухлинна, звичайна), дози і присутності й концентрації додатково ендогенного або екзогенного естрадіолу. При ендокринно-резистентному раку молочної залози естетрол (E4) сприяє проапоптотичним властивостям, при ендокринно-чутливому раку молочної залози E4 чинить нейтральну дію, навіть у поєднанні з прогестероном або дроспіреноном у терапевтичній дозі для контрацепції або МГТ.

Однак при дозах, що перевищують терапевтичну, він стає пропухлинним. Ще один позитивний момент естетролу проявляється в тому, що він у поєднанні з ендогенним або екзогенним естрадіолом може запобігти пропухлинній дії E2. Таким чином, вплив E4 на клітини раку молочної залози значною мірою залежить від використовуваної концентрації або дози, а також від того, чи поєднується він з іншими естрогенами, зокрема з E2, що дає змогу визначити безпечно терапевтичне вікно для використання в різних клінічних ситуаціях.

Важливість ефектів естетролу саме в онкології висока, тому що набута ендокринна резистентність є основною причиною рецидиву при ER+ раку молочної залози. Нові терапевтичні стратегії допомагають подолати ці невирішені питання. Результати певних досліджень припустили можливість потенціалу терапії на основі естрогенів в лікуванні ендокринно-резистентного раку молочної залози. Однак існує небажання використовувати естрадіол через можливі побічні ефекти, особливо тромбоемболії [25–30]. Проапоптотичні властивості E4 щодо ендокринно-резистентного раку молочної залози, продемонстровані *in vitro* [31] і в клінічних випробуваннях [17, 32], на додаток до обмеженого ефекту естетролу (E4) на фактори печінки, які беруть участь у коагуляції [33], підтверджують потенційну роль E4 в майбутньому у лікуванні розповсюдженого ендокринно-резистентного раку молочної залози у жінок в постменопаузі. Нині ці показання вивчаються, втім не є рекомендацією до клінічного застосування.

Таким чином, антиестрогенний ефект естетролу не пов'язаний лише з його антагоністичною дією на геномний шлях ER $\alpha$ , фактичні молекулярні механізми естетролу (E4) ще не повністю вивчені. Дані про безпеку естетролу щодо молочних залоз є багатообіцяючими; очікується подальший прогрес у цій сфері, особливо щодо механізмів дії природного естрогену E4 на молочну залозу і ракові клітини молочної залози. Оцінка ризику раку молочної залози у жінок під час розробки та впровадження нових молекул для МГТ або КПК є складною задачею, адже необхідні довгострокові дослідження у великих популяціях.



Наразі можна зробити висновок, що завдяки дослідженням естетролу *in vivo* із застосуванням транскриптомного аналізу існують докази того, що поєднання прогестагену з E4 є нейтральним для росту та поширення раку молочної залози, тому що має обмежений транскрипційний вплив. Це трансляційне доклінічне дослідження надало нові докази того, що терапевтична доза E4 для МГТ або КПК у комбінації з прогестероном або дроспіреноном може забезпечити кращий профіль користі / ризику щодо ризику раку молочної залози порівняно з гормональними методами лікування, доступними на даний час для пацієнтів [13].

В останні десятиліття безпека КПК для тканин молочної залози активно обговорювалася в літературі і загалом ризик раку молочної залози, пов'язаного з КПК залишається низьким. Однак є обмежені данні, що можливе невелике збільшення ризику раку в абсолютних цифрах при тривалому багаторічному застосуванні КПК, яке зникає через десять років або більше після припинення їх прийому [34]. Ці данні свідчать, що естрогени сприяють росту вже існуючих клітин раку молочної залози, а не спричиняють канцерогенез молочної залози. Більше того, ризик раку яєчників, ендометрія та колоректального раку знижується у жінок, які приймають КПК [35].

Отже, КПК мають переваги при застосуванні, які переважають їхній потенційно негативний вплив на ризик раку молочної залози у жінок у пременопаузі, оскільки захворюваність низька, а дослідження складні та потребують дуже великих когорт пацієнтів та часу [34, 36, 37].

Оцінка ризику раку молочної залози, пов'язаного з використанням естетролу (E4) у жінок у пери- та постменопаузі, є довгостроковим зусиллям і може бути проведена лише при десятиліттях спостереження за пацієнтами. Проте, доклінічні і перші клінічні дані, які отримані на моделях раку молочної залози, чутливих до ендокринної системи, показали, що E4 чинить нейтральний вплив на ріст раку молочної залози та розповсюдження метастазів у легені при застосуванні у мишей у дозі (0,3 мг/кг/день), що відповідає

сталому стану, отриманому при пероральному прийомі один раз на день естетролу (15 мг E4/день) у жінок. Цей нейтральний ефект не залежить від додавання прогестерону або дроспіренону [13]. Ці спостереження дають можливості і переваги естетролу (E4) перед іншими препаратами з естрогенами, оскільки вони мають інші ризики щодо раку молочної залози. Тож, використання КПК, МГТ з естетролом (E4) може бути корисним для жінок, які стурбовані потенційним ризиком виникнення раку молочних залоз.

Важливим для контрацепції в перименопаузі є той факт, що Дровеліс сприяє контролю ваги тіла, має високу прийнятність і задоволеність жінок при його застосуванні [38]. Естетрол (E4) не збільшує синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони [3, 10, 39], чинить обмежений вплив на фактори печінки, які беруть участь у коагуляції, що підтверджує потенційно нижчий ризик у естетролу (E4) серцево-судинних побічних ефектів порівняно з етинілестрадіолом [14, 33]. Ця особливість естетролу (E4), можливо, є найбільш важливою перевагою формул естрогенів перед звичайними КПК для жінок в пременопаузі.

В пременопаузальному періоді можуть виникати вазомоторні симптоми такі як припливи та / або нічна пітливість, урогенітальні симптоми (сухість та атрофія піхви, маткові кровотечі та сексуальна дисфункція), сечостатевої симптоми (нетримання сечі та інфекції), зміна настрою (дратівливість, занепокоєння, смуток, підвищена чутливість та депресія) та когнітивні порушення [40, 41]. Пременопаузальний період, особливо рання менопауза та первинна недостатність яєчників пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, переломів кісток, внаслідок остеопорозу, метаболічних ускладнень, таких як діабет 2 типу [42–44].

Естетрол, який входить до КПК Дровеліс, оцінювали в доклінічних та клінічних дослідженнях на чутливість до естетролу тканин й органів, а також симптомів, які пов'язані із менопаузою. На моделях припливів у щурів *in vivo* було показано, що естетрол пригнічує вазомоторні симптоми залежно від дози [45]. Естетрол індукує синтез

алопрегнанолону в мозку кастрованих щурів, що пов'язано з регуляцією температури тіла [46]. E4 також запобігає виробленню цієї молекули, спричиненому E2, що підкреслює естрогенні та антиестрогенні властивості E4. Два клінічні дослідження продемонстрували, що естетрол E4 у дозах 2–10 мг/день або 15 мг/день ефективно знижує частоту і тяжкість припливів у жінок у постменопаузі [47, 48], що підтверджує корисний ефект E4 у контролі припливів.

У гризунів естетрол (E4) сприяв проліферації вагінальних клітин, збільшував масу піхви та висоту епітелію [11], а також спричиняв дозрівання клітин піхви [49]. Рандомізоване клінічне дослідження, що оцінювало пероральне введення жінкам у постменопаузі естетролу (E4), у дозах 2–40 мг/день, виявило зміни вагінальної цитології (усунення ознак атрофії) зі зниженням відсотка парабазальних клітин і збільшенням кількості поверхневих клітин [47]. Ці та інші доклінічні та клінічні дослідження показують, що вплив естетролу (E4) пов'язаний із захисною дією на піхву, що підтверджує потенційну роль E4 у профілактиці вульвовагінальної атрофії.

Позитивний ефект естетролу спостерігається при тонкому ендометрії на проліферацію та апотоз клітин в присутності дроспіренону без ознак гіперплазії, що важливо у жінок з гормональними порушеннями на фоні тонкого ендометрію. Естетрол (E4) впливає на гістологічні зміни в матці, включаючи синтез рецепторів прогестерону [50]. У жінок у постменопаузі естетрол (10 мг/день) збільшував товщину ендометрія [47]. Додавання дроспіренону до E4 запобігає надлишковому потовщенню ендометрія у жінок [51].

Естетрол (E4) показав цікаві результати, а саме послабляв ушкодження мозку в неонатальній моделі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії щурів, запобігав окислювальному стресу та посилював проліферацію клітин у первинних культурах нейронів гіпокампа *in vitro*, знижував ранню втрату сірої речовини та сприяв нейрогенезу й ангиогенезу *in vivo* [52]. Ці результати показують, що естетрол (E4) має нейропротекторні властивості і підтверджує,



що Е4 можна в подальшому досліджувати для профілактики симптомів менопаузи, які пов'язані із когнітивною функцією.

В іншому доклінічному дослідженні пероральне введення естетролу знизило рівень остеокальцину та збільшило щільність і міцність кісток, вмісту мінералів. Позитивний дозозалежний вплив естетролу на кістковому тканину спостерігався в оваріектомованих щурів [15]. У жінок у постменопаузі естетрол (Е4) також спричиняв дозозалежне зниження С-телопептиду та остеокальцину [6, 53]. Естетрол (Е4) у дозах 20 і 40 мг стимулював формування кісток, що підкреслює потенційне використання естетролу у профілактиці остеопорозу [6]. Ці результати також підкреслюють багатообіцяючі клінічні переваги та потенційну роль естетролу (Е4) у профілактиці переломів кісток і зниженні ризиків остеопорозу.

Додаткові позитивні ефекти естетролу були зареєстровані відносно ризиків менопаузи, такі як метаболічні порушення і серцево-судинні проблеми. Естетрол знижував набір ваги, покращував толерантність до глюкози, запобігав ожирінню у моделях на мишах [54], профілакував атеросклероз і стеноз [9, 55].

Доклінічні та клінічні дослідження показали, що естетрол (Е4) має кілька потенційних судинних переваг [14]: профілактика ангіотензин-II-залежної гіпертензії та неоптимальної гіперплазії, при цьому вчиняючи мінімальний вплив на гемостаз, фібриноліз, ангіотензиноген, тригліцериди та холестерин. Хоча естетрол не посилював дію eNOS в аорті дорослих мишей [9, 14], втім сприяв вазодилатації від впливу естрогену безпосередньо на рецептори [55, 56].

Естетрол у складі КПК (Дровеліс в Україні) схвалений Управлінням з контролю якості продуктів і ліків США (FDA) та Європейським агентством з безпеки лікарських засобів (EMA).

Дані доклінічних і клінічних досліджень, які постійно накопичуються в різних країнах, підтверджують, що естетрол (Е4) є перспективним природним, натуральним естрогеном для гормональної контрацепції. Ес-

тетрол — безпечний варіант контрацепції для жінок в менопаузі, при ранній менопаузі або при первинній недостатності яєчників, адже:

- проявляє кардіопротекторні властивості проти атеросклерозу та позитивний вплив на кісткову тканину;
- чинить обмежений вплив на фактори печінки, що беруть участь у коагуляції, що підтверджує потенційно нижчі ризики тромбоемболічних ускладнень;
- не взаємодіє з транспортними білками гормонів, що позитивно впливає на лібідо, артеріальний тиск, метаболічні процеси;
- зумовлює безпечніший вплив на тканини молочної залози;
- усуває симптоми, які пов'язані з дефіцитом естрогенів за рахунок унікальної єдиної тканинної селективності.

Естетрол (Е4) — перший і єдиний природний естроген із селективною активністю, який відкриває нові можливості в гормональній контрацепції, особливо у жінок менопаузального періоду або за ранньої менопаузи чи первинної недостатності яєчників. Від прийому Дровеліс, який може усувати симптоми дефіциту естрогенів без ознак гіперестрогенії, можливий плавний перехід на подальший прийом препаратів менопаузальної гормональної терапії, наприклад, застосування трансдермального естрадіолу Лензетто і Савіс (дієногест 2 мг для постійного щоденного прийому).

Дослідження продовжуються і в майбутньому естетрол (Е4) розглядається, як складова терапії ендокринно-резистентного раку молочної залози і як варіант МГТ з новими можливостями.

## Література

1. Sepkovic DW, Bradlow HL. Estrogen hydroxylation: the good and the bad. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1155(1):57-67.
2. Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJ. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(1):31-40.
3. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric.* 2008;11(1):41-6.
4. Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalussy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric.* 2008;11(1):47-58.

5. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising dose study in postmenopausal women. *Climacteric.* 2017;20(3):285-9.
6. Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114(1 2):85-9.
7. Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, et al. Effect of estetrol on Beta-Endorphin level in female rats. *Steroids.* 2015;95:104-10.
8. 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.
9. Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor  $\alpha$  modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med.* 2014;6(10):1328-46.
10. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;477:132-9.
11. 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  $\alpha$  Activation. *Am J Pathol.* 2017;187(11):2499-507.
12. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric.* 2008;11:64-8.
13. Gallez A, Blacher S, Maquoui E, Konradowski E, Joiret M, Primac I, Gérard C, Taziaux M, Houtman R, Geris L, Lenfant F, Marangoni E, Sounni NE, Foidart JM, Noël A, Pêqueux C. Estetrol Combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 May 20;13(10):2486.
14. Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. Unique Vascular Benefits of Estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). Springer: Cham, Switzerland, 2019; p 169-95.
15. Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric.* 2008;11(1):2-14.
16. Tanos T, Rojo LJ, Echeverria P, Brisken C. ER and PR signaling nodes during mammary gland development. *Breast Cancer Res.* 2012;14:1-12.
17. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, doselimiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(6):1833-42.
18. Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1981;98(1):73-80.
19. Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:80.
20. Gérard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-de-



- pendent mammary gland proliferation. *J Endocrinol.* 2015;224(1):85-95.
21. Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T, et al. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses, mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric.* 2008;11(1):29.
  22. Visser M, Kloosterboer HJ, Bennink HJ. Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2012;9(1):95-103.
  23. Cagnet S, Ataca D, Sfomos G, Aouad P, SchuepbachMallepell S, Hugues H, Krust A, et al. Oestrogen receptor  $\alpha$  AF-1 and AF-2 domains have cell population-specific functions in the mammary epithelium. *Nat Commun.* 2018;9:4723:1-15.
  24. Gagniac L, Rusidzé M, Boudou F, Cagnet S, Adlanmerini M, Jeannot P, Gaide N, Giton F, et al. Membrane expression of the estrogen receptor ER $\alpha$  is required for intercellular communications in the mammary epithelium. *Development.* 2020;147:1-15.
  25. Anderson GL, Limacher M. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The women's health initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2004;291:1701-12.
  26. Roehm E. A reappraisal of women's health initiative estrogenalone trial: Long-term outcomes in women 50-59 years of age. *Obstet Gynecol Int.* 2015;2015:1-10.
  27. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *J Am Med Assoc.* 2020;324:369-80.
  28. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, Jefe DB, Marcom PK, Carey LA, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: A phase 2 randomized study. *J Am Med Assoc.* 2009;302:774-80.
  29. Iwase H, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Murakami KI, Okumura Y, Tomita S, et al. Ethinylestradiol is beneficial for postmenopausal patients with heavily pre-treated metastatic breast cancer after prior aromatase inhibitor treatment: A prospective study. *Br J Cancer.* 2013;109:1537-42.
  30. Lønning PE, Taylor PD, Anker G, Iddon J, Wie L, Jørgensen LM, et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;67:111-6.
  31. Abderrahman B, Maximov PY, Curpan RF, Hanspal JS, Fan P, Xiong R, Tonetti DA, Thatcher GRJ, Jordan VC. Pharmacology and molecular mechanisms of clinically relevant estrogen estetrol and estrogen mimic BMI-135 for the treatment of endocrineresistant breast cancer. *Mol Pharmacol.* 2020;98:364-81.
  32. Singer CF, Bennink HJT, Natter C, Steurer S, Rudas M, Moirain F, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014;35:2447-51.
  33. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception.* 2017;95:140-7.
  34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast. 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;347:1713-27.
  35. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J.* 2007;335:1-8.
  36. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidgaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:2228-39.
  37. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:580.e1-580.e9.
  38. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart J-M, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, wellbeing and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2017;22:260-7.
  39. Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Bennink HJT. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2015;20:463-75. 77.
  40. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30:465-93.
  41. Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: Current concepts. *Front Endocrinol.* 2021;12:1-14.
  42. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. *Trends Mol Med NIH Public Access.* 2013;19:197-209.
  43. Al-Saf ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril.* 2014;101:905-15.
  44. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:497-515.
  45. Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJT. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric.* 2008;11:15-21.
  46. Ishiwata T, Saito T, Hasegawa H, Yazawa T, Kotani Y, Otokawa M, et al. Changes of body temperature and thermoregulatory responses of freely moving rats during GABAergic pharmacological stimulation to the preoptic area and anterior hypothalamus in several ambient temperatures. *Brain Res.* 2005;1048:32-40.
  47. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart JM, Gemzell-Danielsson K. Clinical effects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Maturitas.* 2016;91:93-100.
  48. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, Jost M, Gordenne V, Coelingh Bennink HJT, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4 Relief). *Menopause.* 2020;27:848-57.
  49. Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJT. Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Dowsy test. *Climacteric.* 2008;11:22-8.
  50. Holinka CF, Bressler RS, Zehr DR, Gurdip E. Comparison of effects of estetrol and tamoxifen with those of estradiol and estradiol on the immature rat uterus. *Biol Reprod.* 1980;22:913-26.
  51. Duijkers IJM, Klipping C, Zimmerman Y, Appels N, Jost M, Maillard C, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2015;20:476-89.
  52. Tskitishvili E, Nisolle M, Munaut C, Pequeux C, Gerard C, Noel A, et al. Estetrol attenuates neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Exp Neurol.* 2014;261:298-307.
  53. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart J-M, Gemzell-Danielsson K. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause.* 2017;24:677-85.
  54. Buscato M, Davezac M, Zahreddine R, Adlanmerini M, Métivier R, Fillet M, Cobraivie G, Moro C, Foidart J-M, et al. Estetrol prevents western diet-induced obesity and atheroma independently of hepatic estrogen receptor  $\alpha$ . *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2021;320:E19-29.
  55. Hilgers RHP, Oparil S, Wouters W, Coelingh Bennink HJT. Vasorelaxing effects of estetrol in rat arteries. *J Endocrinol.* 2012;215:97-106.
  56. Levine MG, Miodovnik N, Clark KE. Uterine vascular effects of estetrol in nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:735-8.

Надійшла: 13.08.2024

## Відомості про автора

**Світлана Іванівна Жук**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика; Заслужений лікар України; Голова консультативно-експертної групи «Акушерство та гінекологія» розробників Державного формуляра лікарських засобів; Експерт МОЗ України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога»; Експерт з акушерства та гінекології Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України.

