

# Дровеліс: природна тканинна селективність естетролу знижує ризики гормональної терапії

О. А. Ночвіна

Кафедра акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

## Резюме

Естетрол (E4) має унікальні фармакологічні властивості і входить до складу перорального контрацептиву Дровеліс. Унікальність та відмінність дії естетролу (E4) полягає в тому, що він є першим представником нового класу естрогенів — природний естроген із селективною активністю в різних тканинах (NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity, NEST). Естетрол має подвійний механізм дії: агоністичної — на естрогенові рецептори альфа в ядрі та антагоністичної — на мембрані клітин. Дровеліс чинить антимінералокортикоїдну та антиандрогенну дію. Поєднання властивостей естетролу та дроспіренону розширює можливості гормональної контрацепції. Естетрол природним чином слабше зв'язується з естрогеновими рецепторами  $\alpha$  мембрани в присутності естрадіолу, що знижує стимулюючий вплив на молочну залозу, додатково ефективно активує естрогенові рецептори  $\beta$ , що пояснює його антипроліферативний ефект. Естетрол (NEST) не блокує рецептори, а «м'яко взаємодіє» з ними лише там, де це необхідно та має відмінності від механізму дії селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM), таких як тамоксифен.

**Ключові слова:** Дровеліс, естетрол, естрогени, гормональна контрацепція, комбіновані пероральні контрацептиви, селективні модулятори естрогенових рецепторів, нативний (природний) естроген із селективною тканинною активністю.

## DROVELIS: THE NATURAL TISSUE SELECTIVITY OF ESTETROL REDUCES THE RISKS OF HORMONE THERAPY

О. А. Nochvina

Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov

## Resume

Estetrol (E4) has unique pharmacological properties and is included in the oral contraceptive Drovelis. The uniqueness and difference in the action of estetrol (E4) lies in the fact that it is the first representative of a new class of estrogens — a natural estrogen with selective tissue activity (NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity, NEST). Estetrol has a double mechanism of action: agonistic — on estrogen receptors alpha in the nucleus, and antagonistic — on the cell membrane. Drovelis has an antimineralocorticoid and antiandrogenic effect. The combination of the properties of estetrol and drospirenone expands the possibilities of hormonal contraception. Estetrol naturally binds more weakly to estrogen receptors  $\alpha$  of the membrane in the presence of estradiol, which reduces the stimulating effect on the mammary gland, additionally effectively activates estrogen receptors  $\beta$ , which explains its antiproliferative effect. Estetrol (NEST) does not block receptors, but “gently interacts” with them only where needed and has differences in the mechanism of action of selective estrogen receptor modulators (SERMs) such as tamoxifen.

**Key words:** Drovelis, estetrol, estrogens, hormonal contraception, combined oral contraceptives, selective estrogen receptor modulators, native (natural) estrogen with selective tissue activity.

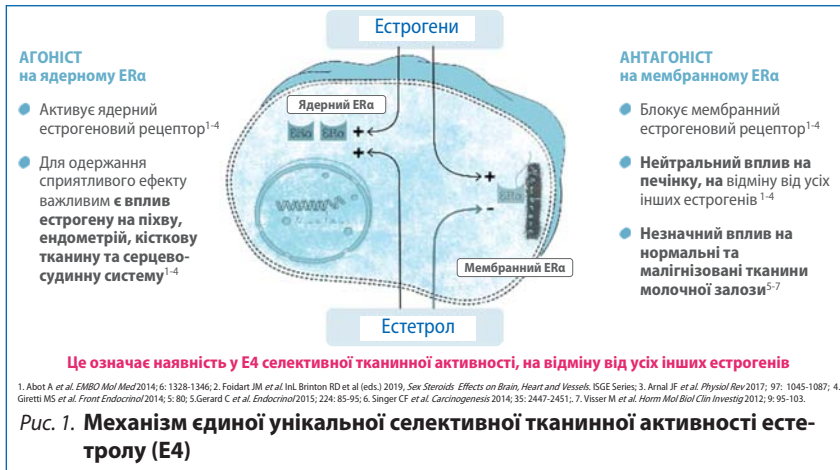
**Естрогени** — це ключові гормони, що впливають на жіноче здоров'я, особливо на репродуктивну систему та тканини молочної залози. Відомо, що деякі форми естрогенів можуть збільшувати ризик розвитку раку молочної залози та тромбозів. Більшість естрогенів активізують естрогенні рецептори в тканинах молочної залози, стимулюючи клітинний ріст, що може збільшувати ризик розвитку раку [Chlebowski R. T. et al., 2010].

Тому, пошук нових гормонів та їх комбінацій має велике значення. Останнім часом значну увагу приділяють новому гормону — естетролу (E4), який вважається безпечнішим для молочної залози порівняно з іншими естрогенами.

**Естетрол** — це гормон, який виробляється виключно в організмі плода під час вагітності. Естетрол було виявлено

ще в 60-х роках, проте труднощі з його синтезом і обмежена кількість досліджень стримували його використання до недавнього часу. За останні роки збільшилась кількість клінічних досліджень не лише естетролу, а й препаратів, до складу яких він входить. Сучасні дослідження і нові технології виробництва дають надію на широке використання естетролу в гормональній терапії та контрацепції, адже отри-





мані результати його застосування є багатообіцяючими. Нові дослідження контрацептивів на основі естеролу (Дровеліс) демонструють значно менші ризики для молочної залози та тромбозів у контексті гормональної замісної терапії та контрацепції. Естерол має менший ризик стимуляції клітинного росту в молочних залозах, що робить його безпечнішим [Coelingh Bennink H. J. et al., 2022].

**Ефективність і безпека естрогенів** багато в чому залежать від того, як вони взаємодіють з різними типами естрогенових рецепторів. Селективність рецепторної взаємодії естрогенів може зменшувати їх негативні ефекти. Естерол (E4) — перший і єдиний природний естроген із селективною тканинною активністю, особливою взаємодія якого з естрогеновими рецепторами пояснює його інакший профіль безпеки для молочних залоз та нижчий прогнозований ризик тромбозів [Foidart J. M. et al., 2020; Coelingh Bennink H. J. et al., 2022]. Дослідження показують, що дія естеролу (E4) на естрогенові рецептори молочної залози є менш стимулюючою, тобто мають місце значно менший вплив на патологічну проліферацію клітин [Apter D. et al., 2017], нижчі ризики гіперплазії тканини порівняно з традиційними естрогенами (естрадіолом, естроном) та етинілестрадіолом [Foidart J. M. et al., 2020].

**Естерол** входить до складу контрацептиву Дровеліс, належить до нового класу сполук і є нативним (природним) естрогеном із селективною тканинною активністю (Native Estrogen with Selective Tissue activity, NEST). Дія Естеролу суттєво відрізняється від

дії селективних модуляторів естрогенових рецепторів (Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM). Різниця між SERM та NEST є суттєвою і пояснюється як їх структурою, так і механізмами дії. Селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM) — це синтетичні сполуки, тобто в організмі вони не синтезуються, NEST — природні, синтезується аналог в організмі (естерол — E4). SERM та NEST, на відміну від естрадіолу, можуть діяти як агоністи (стимулювати) або антагоністи (блокувати) естрогенові рецептори (ER) залежно від типу тканин. Іншими словами, ці речовини можуть поводитися як естрогени в одних тканинах, але в інших — як антиестрогени. Наприклад, агоністична дія у кістковій тканині естрогенів, що сприяє підтримці здоров'я кісток і антагоністична дія — в тканині молочних залоз (блокують естрогенові рецептори, що запобігає небажаному росту клітин — знижується ризик розвитку раку молочної залози). Так діє Тамоксифен — класичний приклад SERM. Він блокує естрогенові рецептори у тканинах молочної залози, але діє як естроген у кістковій тканині, допомагаючи зберігати її міцність [Kuhl H., 2005].

Головна відмінність в механізмі дії SERM — це відсутність саме селективної взаємодії з естрогеновими альфа рецепторами ядра та мембрани. Механізм дії SERM пов'язаний зі зміною форми всіх естрогенових рецепторів (ядра та мембрани) та з подальшою взаємодією через кофактори, тому відповідь на SERM та NEST є різною.

Кофактори — білки, які потрібні для активації естрогенових рецепторів у

**Таблиця. Зв'язувальна здатність естрогенів для ERα та ERβ, константа рівноважної дисоціації (нМ) [Visser M. et al., 2008]**

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

конкретних тканинах. Кофактори поділяють на коактиватори та корепресори. Коактиватори сприяють активації рецептора і підсилюють його функцію. Вони визначають, чи буде сигнал від рецептора призводити до активації, чи блокування рецептора в певній тканині.

**Естерол** (E4, NEST), на відміну від SERM, є природним естрогеном (аналог синтезується в організмі) і діє через переважну специфічну активацію α естрогенових рецепторів (ERα) ядра без взаємодії з ERα мембрани в присутності естрадіолу (естерол без присутності естрадіолу в середовищі може активувати ERα мембрани — MISS шлях) [Abot A. et al., 2014]. Естрадіол (E2), на відміну від естеролу (E4) постійно без селективності і за будь яких умов взаємодіє з двома типами ERα (ядро та мембрана). E4 взаємодіє переважно тільки з ядерними ERα. Тому в естрадіолу (E2) спостерігається більша, а в естеролу (E4) менша стимулююча взаємодія з ERα. В результаті такої взаємодії естерол (E4) чинить менший вплив на проліферативні процеси в деяких тканинах. Різний вміст в клітинах різних тканин з різною активністю ERα (ядро, мембрана) і різне співвідношення між ERα та ERβ — пояснює селективність дії естеролу (E4) (рис. 1). ERα переважно активують проліферацію (ріст клітин) і зустрічаються в тканинах молочної залози, матки, ендометрію та в деяких інших тканинах. Висока активність естрогенів з ERα може підвищувати ризик розвитку раку в цих тканинах. Взаємодія з ERβ, зазвичай, має протилежний ефект, зменшуючи проліферацію клітин і виконує захисну роль у тканинах.

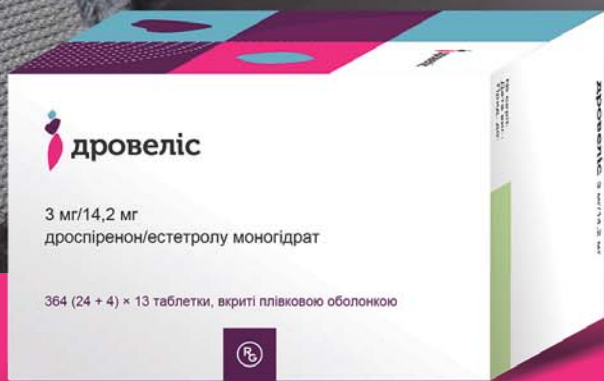
Зв'язувальна здатність естеролу (E4) та естрадіолу (E2) для ERα, так і для ERβ відрізняється [Abot A. et al., 2014; Visser M. et al., 2008]. Зв'язувальна здатність естеролу (E4) вища, ніж у естрадіолу, і нижча для ERα порівняно з ERβ. Константа рів-



# ДЛЯ ТИХ, ХТО ЗМІНЮЄ ПРАВИЛА ГРИ...

ПЕРШИЙ NEST

**Дровеліс**  
Контрацепція  
без компромісів



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського препарату ДРОВЕЛІС.

**Склад, діючі речовини:** дроспіренон 3 мг, естрогену моногідрат 14,2 мг, та допоміжні речовини. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.  
**Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A18.

**Показання.** Для пероральної контрацепції. **Протипоказання.** Оскільки епідеміологічні дані щодо комбінованих гормональних контрацептивів (КГК), що містять естетрол, поки відсутні, вважається, що протипоказання для КГК, що містять етинілестрадіол, є застосовними для препарату Дровеліс. КГК не слід застосовувати при нижчезазначених станах: наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ); наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ); наявність тепер або в анамнезі тяжкого захворювання печінки; тяжка або гостра ниркова недостатність; наявність тепер або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології та ін. Якщо будь-який зі станів виникає вперше під час застосування препарату Дровеліс, прийом препарату слід негайно припинити.

**Спосіб застосування та дози.** Приймати одну таблетку на добу протягом 28 днів поспіль. Таблетки необхідно приймати щодня приблизно в один і той самий час, у разі необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини, у порядку, зазначеному на блістерній упаковці.

**Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були метрорагія, головний біль, акне, вагінальна кровотеча та дисменорея.

**Умови зберігання.** Цей лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Німеччина.  
Реєстраційне посвідчення № UA/20281/01/01. Інструкція затверджена/Зміни внесені:  
Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2101 від 11.12.2023 р.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



**GEDEON RICHTER**

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:  
01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б.  
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.  
E-mail: [ukraine@richter.kiev.ua](mailto:ukraine@richter.kiev.ua) | [www.gedeonrichter.com](http://www.gedeonrichter.com)

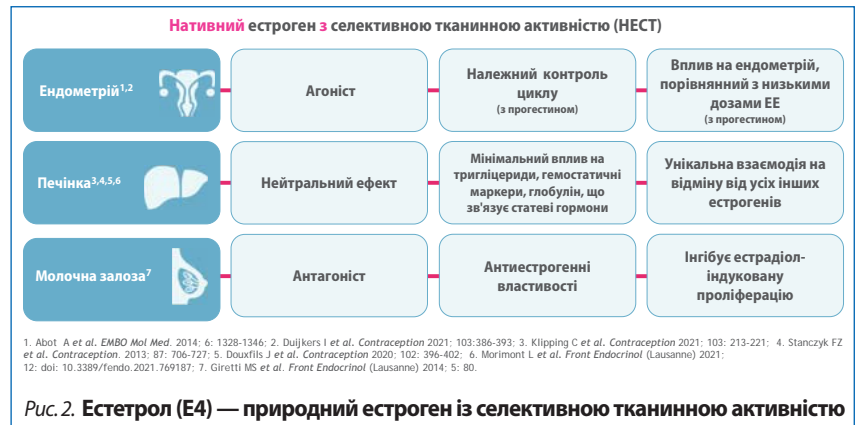


новажної дисоціації (KD) визначає силу зв'язування естрогену з рецептором. Це значення показує, при якій концентрації 50 % рецепторів зв'язуються з естрогеном, а 50 % залишаються вільними. Чим вищий показник константи рівноважної дисоціації (нМ) тим слабший зв'язок гормонів з рецептором і відповідно слабша його дія (табл.).

Селективність дії естетролу проявляється переважно через взаємодію з ER $\alpha$  ядра, з меншим залученням кофакторів, і це пояснює відмінність в механізмах дії естетролу (E4) від SERM та інших естрогенів.

Таким чином, дія естетролу (E4) значно відрізняється від традиційних естрогенів, таких як естрадіол, який рівномірно активує всі ER $\alpha$  (ядерні та мембранні) та SERM, які працюють через зміну форми рецептора та кофактори. Завдяки своїм хімічним властивостям естетрол (E4) має нижчу активність естрогенових рецепторів альфа в мембрані з достатньою взаємодією з рецепторами в ядрі та ER $\beta$ . Це і є унікальною специфічною взаємодією естетролу з тканинами. У молочній залозі естетрол слабо активує ER $\alpha$ -мембрани, додатково здатен блокувати стимулюючий вплив естрадіолу на естрогенові альфа рецептори мембрани і відповідно блокувати стимулюючий MISS шлях E2. Тому естетрол (E4) не спричиняє значної проліферації клітин, особливо в присутності естрадіолу в тканині. Це знижує ризик розвитку раку молочної залози. У кістках, ендометрії та серцево-судинній системі естетрол працює через ER $\alpha$  ядра та ER $\beta$ -рецептори, підтримуючи здоров'я кісток, судин та ендометрію, не викликаючи при цьому надмірного росту клітин. Це робить його корисним для запобігання остеопорозу, для «захисту» серця, достатнього контролю менструального циклу (рис. 2).

Як було зазначено раніше, на відміну від природного естетролу, SERM — це синтетичні або напівсинтетичні сполуки (не синтезуються в організмі, не є природними і не мають природних аналогів). SERM не можуть відновити природну комунікацію з рецепторами тому мають інші механізми: взаємодіють з естрогеновими рецепторами через їх трансформацію і через кофактори. Ефект SERM на тканині також



може бути агоністичним (стимулюючим) або антагоністичним (блокуючим) залежно від кількості і співвідношення естрогенових рецепторів та найголовніше — від кількості, видів і співвідношення кофакторів в різних тканинах. Таким чином, SERM взаємодіють з різними кофакторами та з естрогеновими рецепторами після того, як естроген або SERM зв'язується з рецептором. SERM зв'язується з естрогеновим рецептором і змінює його конформацію (структурну форму). Після того як SERM зв'язався з рецептором, вирішальну роль відіграє баланс коактиваторів та корепресорів у тканині: якщо в тканині переважають коактиватори, SERM діятиме як агоніст — тобто стимулюватиме естрогеновий рецептор і викликати проліферацію клітин; якщо переважають корепресори, SERM діятиме як антагоніст — тобто блокуватиме естрогеновий сигнал і пригнічуватиме ріст клітин [Bayer A. et al., 2020]. Якщо в тканині буде однакова кількість коактиваторів і корепресорів, відповідь на SERM стане залежною від того, як саме він змінює структуру естрогенового рецептора після зв'язування. SERM може викликати часткову активацію рецептора, що призводить до слабшого агоністичного ефекту (часткова стимуляція) або слабшого антагоністичного ефекту (часткове блокування). У такій ситуації можна очікувати компромісний результат: SERM не повністю активуватиме рецептор, але й не повністю блокуватиме його. Рецептор буде «приглушеним», тобто може виникнути слабкий стимулюючий або пригнічуючий ефект. Результат залежить від індивідуальної чутливості тканини до SERM і від точної взаємодії SERM з конкретним типом естрогенового рецептора (ER $\alpha$  або ER $\beta$ ). SERM може діяти

як частковий агоніст або частковий антагоніст в умовах рівноваги коактиваторів і корепресорів. Це означає, що в деяких тканинах може бути слабкий стимулюючий ефект, а в інших — слабкий блокуючий ефект.

Так як SERM по-різному поведуться залежно від тканини через різницю у кофакторах і корепресорах, то дія SERM більш «нелінійна» і залежить від конкретних особливостей рецепторів, кофакторів в різних тканинах. «Нелінійна дія» SERM означає, що вона не є постійною або прямолінійною і саме тому SERM можуть діяти як стимулятор або блокатор, залежно від конкретної тканини і наявних кофакторів. У різних тканинах є різна кількість коактиваторів і корепресорів, тому селективні модулятори естрогенових рецепторів будуть мати різний ефект у кожній тканині через зміни в рецепторах в присутності кофакторів. Кількість коактиваторів та корепресорів залежить від багатьох факторів: фізіологічний стан, вік, гормональні зміни, захворювань та навіть вплив факторів навколишнього середовища. Це пояснює, чому деякі люди реагують на гормональні препарати або SERM по-різному. Кількість коактиваторів та корепресорів у тканині є значною мірою генетично обумовленою (поліморфізм генів може впливати на синтез або активність цих білків). Кожна тканина має свій специфічний набір білків, який відповідає за її функції. Ця генетично закладена «рівновага» коактиваторів і корепресорів підтримує нормальну роботу тканин і є основою для того, як різні ліки або гормони будуть діяти в кожній тканині. Деякі люди можуть мати свої генетичні варіанти, які призводять до збільшення або зниження



активності коактиваторів чи корепресорів у певних тканинах. Епігенетичні зміни (вплив середовища на експресію генів без зміни їх послідовності) також можуть впливати на кількість цих білків у тканинах [Bayer A. et al., 2020].

З віком та змінами в гормональному профілі (наприклад, під час менопаузи) кількість та активність коактиваторів та корепресорів також змінюються. В періоді менопаузи зниження рівня естрогенів може впливати на баланс коактиваторів та корепресорів, це також пояснює, чому в цей період деякі тканини стають більш чутливими до гормональної терапії. Високий рівень естрогену (наприклад, під час вагітності або при використанні гормональної терапії) може підвищувати активність коактиваторів у тканинах, таких як ендометрій або молочна залоза, що підвищує ризик проліферації клітин. Також різні захворювання можуть впливати на баланс коактиваторів і корепресорів. У тканинах, які схильні до проліферації та раку (наприклад, молочна залоза, ендометрій, яєчники), часто порушується баланс коактиваторів та корепресорів. Це може підвищувати проліферацію клітин навіть у відповідь на нормальні рівні естрогенів або SERM. Хронічні запалення можуть змінювати експресію кофакторів у тканинах, підвищуючи ризик патологічної проліферації або, навпаки, пригнічуючи нормальні функції. Фактори навколишнього середовища та спосіб життя, харчування, антиоксиданти, фітоестрогени можуть впливати на регуляцію естрогенових рецепторів і змінювати активність коактиваторів та корепресорів. Хімічні речовини (ендокринні руйнівники, наприклад, бісфенол А або деякі пестициди) можуть змінювати активність кофакторів та гормональних рецепторів. Хронічний стрес також може впливати на гормональний баланс і змінювати регуляцію

кофакторів у різних тканинах. Ліки, особливо ті, що діють на ендокринну систему, можуть змінювати баланс коактиваторів і корепресорів у тканинах, наприклад, гормональна терапія або антигормональні препарати.

Таким чином, терапевтичні та побічні ефекти SERM залежать від кількості коактиваторів та корепресорів, є частково генетично обумовленими і залежать від типу тканини. Вони можуть варіювати серед різних людей через генетичні особливості, вікові зміни, гормональні стани, захворювання та вплив середовища. З віком і зі змінами рівня гормонів кількість і активність коактиваторів та корепресорів може змінюватися, що впливає на реакцію тканин на гормони або ліки. Індивідуальні фактори, як-от генетичні варіації, харчування, захворювання та вплив зовнішнього середовища, також відіграють важливу роль у регуляції цих білків, що може пояснювати різну відповідь на гормональну терапію або терапію SERM у різних людей. Тому відповідь на терапію SERM або естрогенами може бути дуже індивідуальною і залежати від багатьох факторів.

Естетрол (Дровеліс, NEST) — природний естроген, який не має сильної залежності від коактиваторів або корепресорів. Дія естетролу (Дровеліс) визначається тканинною селективністю, тобто тим, як естетрол взаємодіє із різними типами рецепторів ER $\alpha$  (ядро / мембрана) та ER $\beta$  [Coelingh Bennink H. J. et al., 2017]. Наприклад, естетрол не зв'язується з ER $\alpha$  мембрани в присутності естрадіолу, додатково взаємодіє з ER $\beta$ , як результат — антипроліферативний ефект та зниження стимулюючого впливу естрадіолу на молочну залозу. Естетрол (NEST) «м'яко діє» на рецептори лише там, де це необхідно. Ця дія естетролу (E4) на рецепто-

ри більш природна, ніж у випадку із SERM, таких як тамоксифен.

Взаємодія естетролу з коактиваторами та корепресорами менш варіативна, ніж у SERM, а у певних тканинах дія E4 практично не залежить від кількості білків коактиваторів та корепресорів [Foidart J. et al., 2018; Dutertre M. & Smith C., 2000].

Естетрол — єдиний на даний час представник NEST, який працює природно, тобто безпосередньо з рецепторами, а не через кофактори та значну зміну структури рецептора. Головна особливість естетролу (NEST) полягає у тому, що він працює переважно через ER $\alpha$  ядра (а не мембрани) та з ER $\beta$ . Естетрол демонструє вражаючі переваги порівняно з традиційними естрогенами, особливо з точки зору безпеки для молочної залози та згортання крові [Coelingh Bennink H. J. et al., 2017]. Селективна дія естетролу на рецептори дозволяє знизити ризик розвитку раку, що робить його перспективним компонентом як для гормональної терапії, так і для контрацептивів (Дровеліс). Естетрол (NEST) працює, як селективний регулятор, діючи на основі тканинної специфічності та вибіркової активації рецепторів, на відміну від більш потужних естрогенів, які можуть активувати всі рецептори одночасно, незалежно від типу тканини [Visser M. et al., 2008].

Новий, інший механізм дії E4 від SERM та естрадіолу розширює можливості його застосування в різних напрямках, в тому числі при лікуванні онкологічних захворювань, втім дослідження ще тривають.

На даний час в Україні естетрол у поєднанні з дроспіреноном входить до складу комбінованого перорального контрацептиву Дровеліс та має відповідні дозволи від EMA та FDA.

Надійшла: 22.10.2024

## Відомості про автора

**Олена Анатоліївна Ночвіна**, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

**Адреса:** ТОВ «Інномед — пологовий будинок», вул. Стрілецька, 7, м. Вінниця

