

Естетрол (Е4): Нова ера природності, селективності та безпеки в комбінованій гормональній контрацепції



С. І. Жук

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

Резюме

У статті проаналізовано еволюцію естрогенового компонента комбінованих пероральних контрацептивів з акцентом на фармакологічних особливостях, профілі безпеки та клінічному застосуванні естетролу (Е4) — нового природного фетального естрогену людини. Показано, що, на відміну від синтетичного етинілестрадіолу (ЕЕ) та природного 17 β -естрадіолу, молекула Е4 має унікальну структуру з чотирма гідроксильними групами. Це забезпечує стабільну пероральну біодоступність, тривалий період напіввиведення та унікальну тканинну селективність відповідно до концепції природного естрогену з вибірковою дією у тканинах (Natural Estrogen with Selective Action in Tissues, NEST). Естетрол діє переважно через ядерні естрогенові рецептори, мінімально активуючи або антагонізуючи мембранні сигнальні шляхи, що знижує ризик проліферації клітин молочної залози. Особливий шлях біотрансформації Е4 у печінці шляхом прямої кон'югації, без фази метаболізму за участю цитохрому Р450, виключає утворення токсичних або активних гідроксильованих метаболітів. Це зумовлює його мінімальний вплив на синтез печінкових білків і гемостатичні параметри, суттєво знижуючи лабораторну резистентність до активованого протеїну С та потенційний ризик венозного тромбоемболізму порівняно з препаратами, що містять ЕЕ. Оцінено клінічну ефективність комбінації естетролу 14,2 мг і дроспіренону 3 мг, яка забезпечує високий рівень контрацептивного захисту, стабільний контроль циклу, нейтральний метаболічний профіль, відсутність негативного впливу на артеріальний тиск і зменшення симптомів затримки рідини. Також розглянуто перспективи застосування Е4 для підтримання когнітивного здоров'я та нейропротекції у жінок віком понад 40 років у період пре- та перименопаузи.

Ключові слова: естетрол, Е4, комбіновані пероральні контрацептиви, дроспіренон, тканинна селективність, гемостаз, венозний тромбоемболізм, печінковий метаболізм, нейропротекція, контрацепція у жінок віком понад 40 років.

ESTETROL (E4): A NEW ERA OF NATURALNESS, SELECTIVITY AND SAFETY IN COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION

S. I. Zhuk

Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk, Kyiv

Summary

The article reviews the evolution of the estrogen component of combined oral contraceptives (COCs), focusing on the pharmacological characteristics, safety profile, and clinical use of estetrol (E4), a novel natural human fetal estrogen. Unlike synthetic ethinyl estradiol (EE) and natural 17 β -estradiol (E2), the E4 molecule contains four hydroxyl groups, which determine its distinctive physicochemical properties, stable oral bioavailability, and long half-life. Estetrol exhibits unique tissue-selective activity according to the Natural Estrogen with Selective Action in Tissues (NEST) concept. It acts primarily via nuclear estrogen receptor alpha (ER α), while blocking or minimally activating membrane-initiated signaling pathways, thereby limiting cellular proliferation in breast tissue. E4 undergoes direct conjugation (phase II) in the liver without cytochrome P450-dependent oxidation (phase I), avoiding the formation of active or toxic hydroxylated metabolites. This metabolic profile minimizes its effects on hepatic protein synthesis and coagulation factors, resulting in significantly smaller changes in activated protein C resistance (APCr) and a low clinical risk of venous thromboembolism (VTE) compared with traditional EE-containing pills. Clinical trial data on the combination of estetrol 14.2 mg and drospirenone 3 mg demonstrate high contraceptive efficacy, predictable cycle control, metabolic neutrality, blood pressure stability, and relief of fluid-retention symptoms. Furthermore, the review outlines the promising neuroprotective properties of E4 and its potential role in preserving cognitive health in women aged over 40 years during premenopause and perimenopause.

Key words: Estetrol, E4, combined oral contraceptives, drospirenone, tissue selectivity, hemostasis, venous thromboembolism, hepatic metabolism, neuroprotection, contraception in women aged over 40 years.



ПОКОЛІННЯ

ДРОВЕЛІС

ІННОВАЦІЙНИЙ ПІДХІД В КОНТРАЦЕПЦІЇ БЕЗ КОМПРОМІСІВ

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу

ДРОВЕЛІС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 3 мг/14,2 мг

Склад. Діючі речовини: дроспіренон, естетролу моногідрат. **Допоміжні речовини:** детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статеві сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A18. **Показання.** Для пероральної контрацепції. **Протипоказання.** КПК не слід застосовувати при зазначених нижче станах. Якщо будь-який з таких станів виникає вперше під час застосування лікарського засобу Дровеліс, його прийом слід негайно припинити. Наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ): ВТЕ – наявна ВТЕ, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)); відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, наприклад резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S; велике оперативне втручання з тривалою іммобілізацією; високий ризик венозної тромбоемболії у зв'язку з наявністю множинних факторів ризику. Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ): АТЕ – наявність АТЕ нині, в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад стенокардія); порушення мозкового кровообігу – інсульт нині, в анамнезі або наявність продромального стану (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА)); відома спадкова або набута схильність до розвитку артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт); мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі; високий ризик артеріальної тромбоемболії у зв'язку з наявністю численних факторів ризику або через наявність одного з таких серйозних факторів ризику: цукровий діабет із судинними симптомами; тяжка артеріальна гіпертензія; тяжка дисліппротеїнемія. Наявність тепер або в анамнезі тяжкого захворювання печінки, якщо показники функції печінки не повернулися до норми. Тяжка ниркова недостатність 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. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, наведених у розділі «Склад». Детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Спосіб застосування та дози.** Слід 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 білостерній упаковці. Кожна упаковка починається з 24 рожевих активних таблеток, а потім продовжується 4 білими таблетками плацебо. Кожну наступну упаковку починають на наступний день після останньої таблетки попередньої упаковки. **Побічні реакції.** Детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Упаковка.** По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у білостері (24 рожеві активні таблетки та 4 білі таблетки плацебо); по 1 або по 3, або по 6, або по 13 білостерів разом із картонним футляром для зберігання білостери та 1, 3, 6 або 13 самоклеючими тижневими календарями-стикерами у картонній коробці з маркуванням українською та англійською мовами. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** БАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. РП № UA/20281/01/01. Інструкція затверджено Наказом МОЗ України від 11.12.2023 № 2101.

ТОВ «Гедеон Ріхтер Україна»:

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 | www.gedeonrichter.com



GEDEON RICHTER

Еволюція естрогенового компонента КПК

Перше покоління комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) містило високі дози синтетичного етинілестрадіолу (ЕЕ). Завдяки етинільній групі в положенні С17α, ЕЕ має майже 100 % пероральну біодоступність та стійкість до пресистемного метаболізму [Stanczyk F. Z. et al., 2012]. Проте зворотним боком цієї стійкості стала надмірна стимуляція синтезу печінкових білків: глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), ангіотензиногену та факторів згортання крові. Саме цей механізм зумовлює дозозалежне підвищення ризику венозного тромбоемболізму (ВТЕ). Наступний крок еволюції — зниження дози ЕЕ та впровадження нативних форм (17β-естрадіолу, естрадіолу — Е2) — дозволив зменшити метаболічне навантаження на печінку, але оголовив іншу проблему: нестабільний контроль циклу та високу частоту незапланованих кровотеч «прориву» [Stanczyk F. Z. et al., 2024]. Рішенням цього клінічного компромісу стало впровадження естетролу (Е4) — природного естрогену людини, який у природних умовах синтезується виключно печінкою плода під час вагітності. На відміну від синтетичного ЕЕ, Е4 демонструє унікальну тканинно-селективну активність. Маючи нижчу спорідненість до естрогенових рецепторів порівняно з Е2, естетрол мінімально впливає на гепатоцити та показники коагуляційного каскаду. Еволюційний перехід від синтетичного ЕЕ до селективного нативного Е4 дозволив досягти головної мети сучасної контрацепції: зберегти 100 % протизаплідний ефект за максимальної метаболічної нейтральності та безпеки гемостазу.

Молекулярні, фармакокінетичні та тканинно-селективні властивості Е4

Естетрол є унікальним нативним фетальним естрогеном, фармакологічний профіль якого докорінно відрізняється як від синтетичного етинілестрадіолу, так і від класичного естрадіолу. Головна наукова та практична цінність молекули Е4 полягає в її вираженій тканинній селективності. Естетрол діє як селективний активатор ядерних естрогенових рецепторів альфа, завдяки чому він повноцінно реалізує бажані естрогенні ефекти у центральній нервовій системі (нейронах), судинному

ендотелії та кістковій тканині. Водночас він демонструє унікальний антагонізм щодо мембранних рецепторів у тканинах молочних залоз: у присутності ендogenous Е2 естетрол блокує надмірну стимуляцію та не викликає проліферації клітин залозистого епітелію. Окрім цього, Е4 чинить мінімальний вплив на гепатоцити та, що вкрай важливо, не зазнає метаболізму через систему цитохрому Р450 (СYP450), що мінімізує ризик взаємодій з іншими лікарськими засобами. Стабільна пероральна біодоступність та низький тромботичний потенціал формують принципово новий рівень безпеки контрацепції. Завдяки унікальній фармакокінетиці та біологічній вибірковості, естетрол здатен задовольнити системні потреби жіночого організму у різні вікові періоди. Тривалий період напіввиведення та плато-подібна концентрація в сироватці крові забезпечують стабільний терапевтичний рівень гормону протягом доби без різких пікових коливань. Відсутність метаболітів (2-ОН, 4-ОН, 16-ОН) дозволяє розглядати Е4 як універсальний естрогеновий компонент для тривалого застосування. Клінічне уникнення пікової стимуляції рецепторів у молочних залозах суттєво знижує проліферативний тиск. Це має вирішальне значення під час вибору гормональної контрацепції на тривалий термін у пременопаузі [Visser et al., 2020]. Саме такий профіль тканинної селективності робить препарат Дровеліс пріоритетним вибором для пацієнок із доброякісними захворюваннями молочних залоз (наприклад, дифузною мастопатією) та жінок, які потребують надійної коагуляційної нейтральності [Gérard C. et al., 2015; Singer C. F. et al., 2014].

Фізіологічна продукція естетролу в природі є унікальною, оскільки він синтезується виключно печінкою плода під час вагітності, що докорінно відрізняє Е4 від інших ендogenous естрогенів людини — естрадіолу, естрону та естріолу [Stanczyk F. Z. et al., 2023; Coelingh Bennink H. J. T. et al., 2022]. За хімічною структурою естетрол є єдиним нативним стероїдом, який містить чотири гідроксильні групи: у положеннях 3, 15α, 16α та 17β. Наявність саме цієї додаткової 15α, 16α-діольної конфігурації є ключовою детермінантою фармакологічних властивостей молекули [Visser M. et al., 2023; Coelingh Bennink H. J. T. et al., 2022]. Вона визначає унікальні фізико-хімічні характеристики естетролу, його стабільний фармакокінетичний профіль,

високу гідрофільність та особливий характер конформаційних змін естрогенових рецепторів при зв'язуванні з гормоном [Visser M. et al., 2023].

У промисловому виробництві естетрол отримують шляхом повного хімічного синтезу з рослинних стероїдних прекурсорів. Кінцева молекула є структурно та біологічно ідентичною природному естетролу людини [Coelingh Bennink H. J. T. et al., 2022]. На відміну від етинілестрадіолу, Е4 позбавлений штучних структурних модифікацій у положенні С17α, що звільняє гепатоцити від агресивного пресистемного навантаження [Stanczyk F. Z. et al., 2013]. Молекула Е4 має високу пероральну біодоступність та унікально тривалий період напіввиведення — близько 28 годин, що забезпечує стабільний контрацептивний ефект протягом доби [Coelingh Bennink H. J. T. et al., 2022; Visser M. et al., 2023]. Основним шляхом біотрансформації естетролу є пряма кон'югація (глюкуронізація та сульфатування) з подальшим виведенням із сечею та жовчю, без утворення активних чи токсичних метаболітів [Coelingh Bennink H. J. T. et al., 2022; Visser M. et al., 2023].

Молекулярна основа тканинної селективності естетролу полягає у його здатності по-різному взаємодіяти з естрогеновими рецепторами альфа (ERα) залежно від їхньої внутрішньоклітинної локалізації (рис. 1). На відміну від класичного естрадіолу, який тотально активує всі рецепторні пули, Е4 реалізує свій потенціал диференційовано: він є повним агоністом ядерних рецепторів, але виступає антагоністом або слабким модулятором мембранних сигнальних шляхів [Gérard C. et al., 2015; Abot A. et al., 2014]. Мембранні ERα відповідають за швидкі негеномні реакції (що розвиваються за секунди й хвилини) і запускають внутрішньоклітинні каскади, які стимулюють клітинну проліферацію, міграцію та ангіогенез. Доклінічні дослідження довели, що Е4 значно слабше активує ці мембранні системи, а у присутності ендogenous Е2 частково блокує його проліферативні ефекти. Завдяки цій унікальній властивості Е4 отримав назву NEST (Natural Estrogen with Selective Action in Tissues — нативний естроген із вибірковою та селективною дією у тканинах) [Gérard C. et al., 2015]. Саме ця селективність концепції NEST є унікальною серед природних естрогенів. Водночас естетрол ефективно зв'язується з ядерним пулом ERα,



ОДНА МОЛЕКУЛА. ДВА РІЗНІ СИГНАЛИ.

E4 по-різному взаємодіє з рецепторами ERα залежно від їх локалізації.

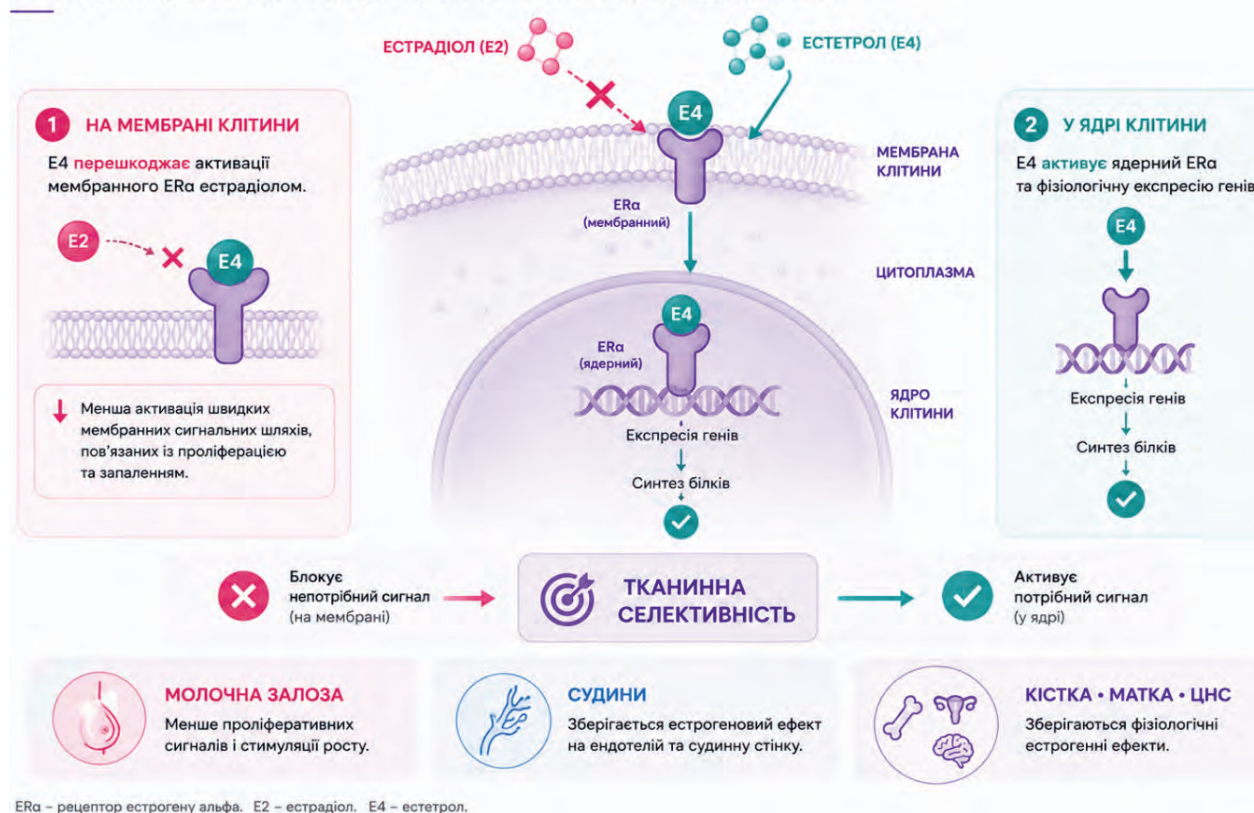


Рис. 1. Здатність естетролу диференційовано модулювати мембранні та ядерні сигнальні шляхи ERα

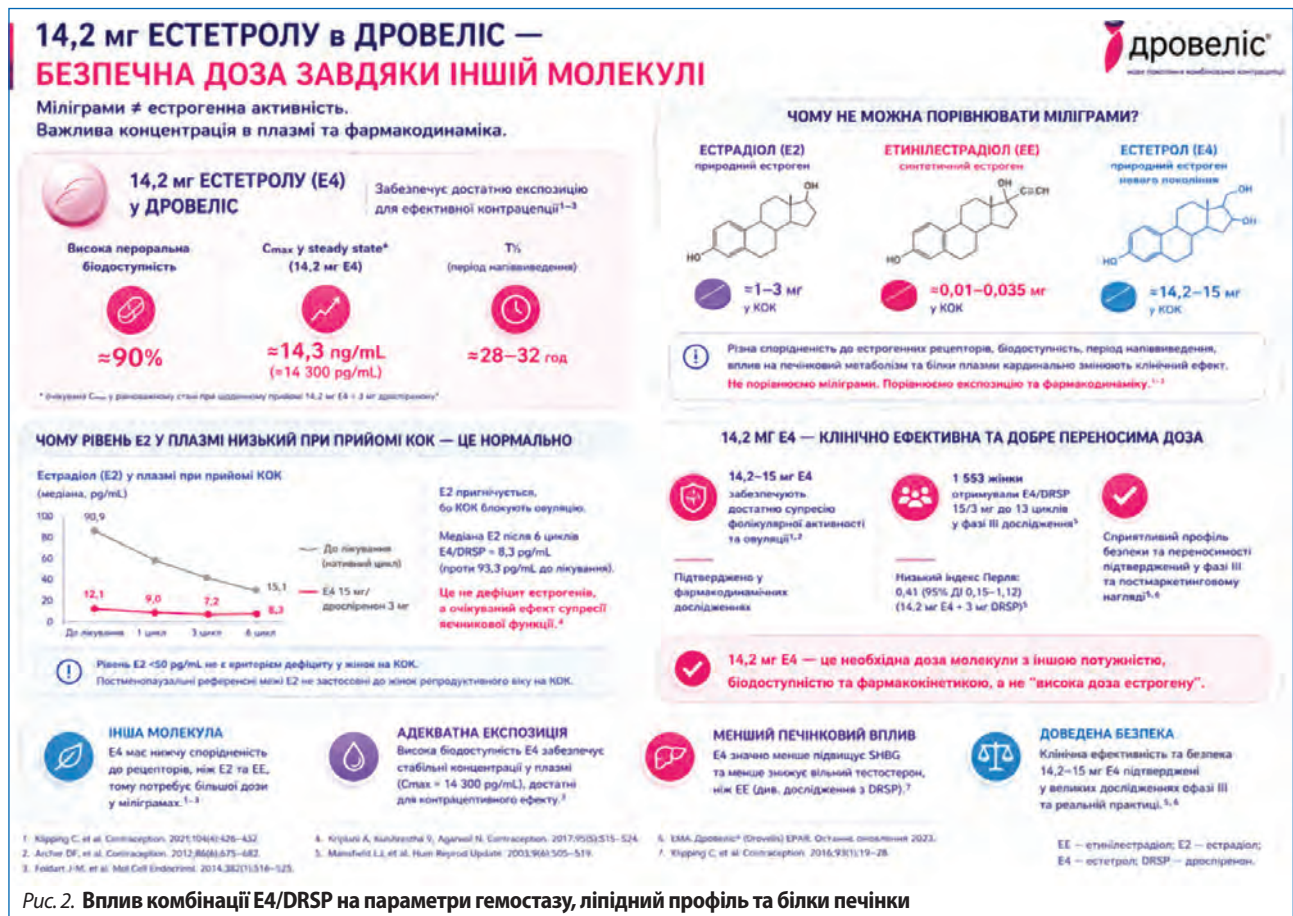
запускаючи класичні геномні ефекти (транскрипцію естрогенчутливих генів), що гарантує підтримання фізіологічних функцій естрогенів у тканинах-мішенях [Gérard C. et al., 2015]. У підсумку така диференційована активація забезпечує виражений тканинно-специфічний профіль: мінімальний проліферативний тиск на тканину молочної залози завдяки селективності NEST, за збереження повноцінних захисних естрогенних ефектів у кістковій тканині, судинах та структурах центральної нервової системи [Gérard C. et al., 2015; Coelingh Bennink H. J. T. et al., 2022]. Селективність концепції NEST сьогодні розглядається як фундаментальне пояснення високої безпеки E4.

Під час порівняння різних лікарських засобів маса діючої речовини в дозі сама по собі не є показником сили біологічного ефекту. Однакова кількість різних молекул забезпечує принципово різну системну дію залежно від їхньої рецепторної спорідненості, біодоступності, метаболізму та тривалості експозиції. Тому пряме порівняння доз різних естрогенів винятково за масою діючої речовини є методологічно некоректним. Це поло-

ження є критичним для сучасних комбінованих пероральних контрацептивів. Етинілестрадіол, естрадіол та естетрол не є взаємозамінними, а їхні дози не є еквівалентними [Coelingh Bennink et al., 2023]. EE має надвисоку активність та виражений вплив на синтез печінкових білків. Натомість E4 має значно нижчу спорідненість до естрогенових рецепторів порівняно з E2, що компенсується його високою біодоступністю та тривалим періодом напіввиведення. Специфічний фармакокінетичний профіль E4 визначає потребу в більшій масі молекули для досягнення цільового ефекту. Для надійної супресії функції яєчників клінічно виправданими є дози близько 15 мг для E4, 1–3 мг для E2 та 10–35 мкг для EE [Coelingh Bennink et al., 2023]. Співвідношення 14,2 мг E4 до 20 мкг EE відображає лише фізичну кількість речовини в таблетці, а не їхню порівняльну естрогенну силу. Цей принцип підтверджений у дослідженнях фази II: пригнічення функції яєчників при застосуванні 20 мг E4 / 3 мг дроспіренону (DRSP) було подібним до ефекту схеми 20 мкг EE / 3 мг DRSP [Duijkers et al., 2015]. Отже, більша кількість E4 у міліграмах є наслідком фар-

макології молекули, а не ознакою надлишкового естрогенного навантаження. Зіставлення ефектів E4 за шкалою плазматичних концентрацій E2 також є помилковим через різну рецепторну динаміку молекул. Під час прийому КПК концентрація ендогенного E2 закономірно знижується внаслідок пригнічення овуляції. Це є очікуваним маркером ефективності контрацепції, тому падіння рівня E2 < 50 пг/мл не є ознакою патологічного естрогендефіциту чи референтом для оцінки концентрації E4. Клінічно значущою є не абсолютна маса естрогену, а здатність препарату забезпечити супресію овуляції при прийнятній переносимості. Доза E4 14,2 мг у препараті Дровеліс (схема 24+4; 14,2 мг естетролу / 3 мг дроспіренону) є результатом ретельної клінічної розробки (EMA, Drovelis EPAR). У масштабних дослідженнях комбінація E4/DRSP продемонструвала високу контрацептивну ефективність [Regidor et al., 2021]. Водночас вона чинить менш виражений, більш щадний вплив на параметри гемостазу, ліпідний профіль та білки печінки порівняно з КПК, які містять етинілестрадіол (рис. 2).





Біотрансформація Е4 та вплив на систему гемостазу

Практична цінність естетролу безпосередньо пов'язана з його унікальним шляхом біотрансформації у печінці. На відміну від естрадіолу, естрогену та етинілестрадіолу, молекула Е4 повністю ізолювана від CYP450-залежного гідроксилювання (метаболізм фази І). Естетрол одразу вступає у реакції прямої кон'югації — глюкуронізації та сульфатування (фаза ІІ), після чого виводиться з організму [Coelingh Bennink H. J. T. et al., 2022]. Для клініциста така селективність метаболічного шляху має вирішальне значення. Під час класичного гідроксилювання інших естрогенів за участю ферментів системи CYP450 завжди утворюється пул біологічно активних метаболітів (2-, 4- та 16α-гідроксильованих похідних). Вони мають непередбачувану тривалість дії, агресивно стимулюють рецептори та активують прокоагулянтні чинники в гепатоцитах. Відсутність цього етапу в Е4 гарантує передбачуваний фармакокінетичний профіль: усі біологічні ефекти визначаються виключно вихідною молекулою, а не її метаболітами [Stanczyk F. Z. et al., 2013; Coelingh Bennink H. J. T. et al., 2022].

Саме цей механізм мінімізує вплив Е4 на синтез печінкових білків — ГЗСГ, ангіотензиногену та ключових факторів згортання. Клінічні дослідження підтверджують суттєво менші коливання біомаркерів коагуляції при застосуванні естетролу порівняно з КПК, які містять етинілестрадіол. Проте остаточна оцінка безпеки має базуватися на аналізі реальних клінічних кінцевих точок (рис. 3) [Douxifs J. et al., 2020; Klipping C. et al., 2021].

Синтетичний етинілестрадіол формує виражений протромботичний профіль: він стимулює синтез прокоагулянтів, знижує рівень природних антикоагулянтів і підвищує резистентність до активованого протеїну С (APC) [Stanczyk F. Z. et al., 2013]. Принципово інший результат демонструє комбінований препарат, що містить 15 мг естетролу та 3 мг дроспіренону. У дослідженнях із застосуванням глобальних інтегральних тестів гемостазу ця комбінація показала мінімальний вплив на генерацію тромбіну та резистентність до APC порівняно з традиційними КПК на основі ЕЕ [Douxifs J. et al., 2020]. Аналогічна метаболічна нейтральність зафіксована і

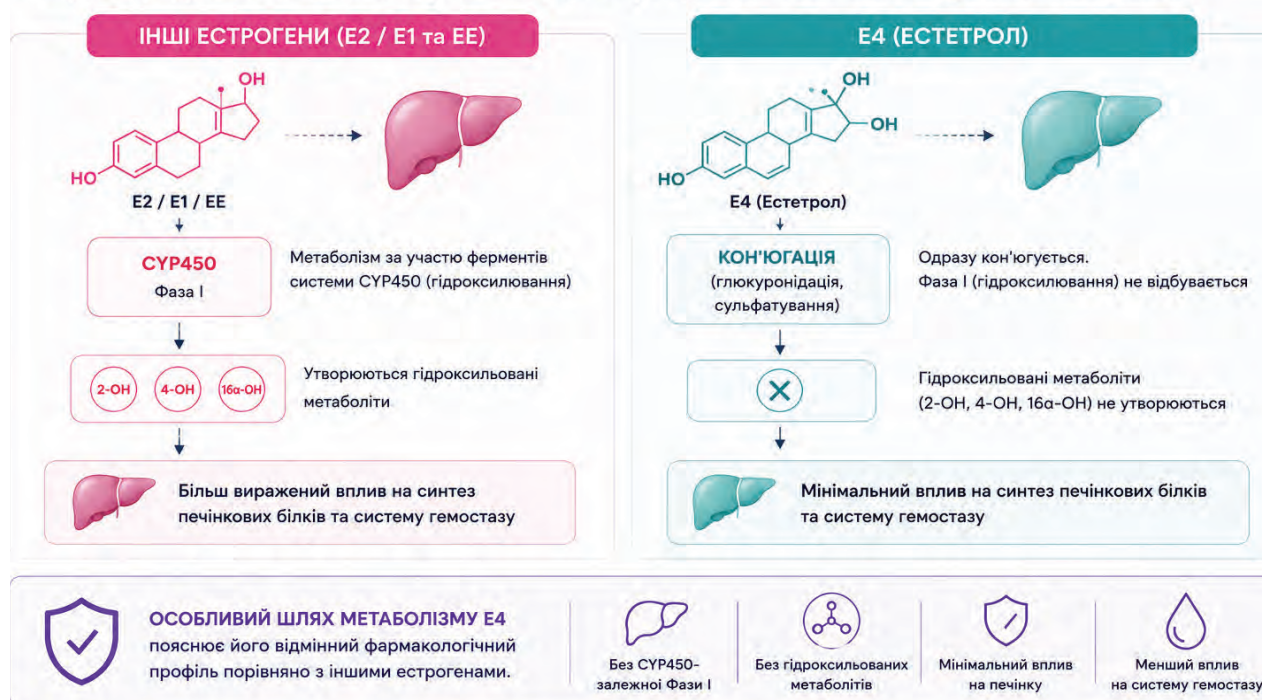
щодо печінкових білків-маркерів. Застосування комбінації Е4/дроспіренону супроводжується значно меншими коливаннями рівнів ГЗСГ, ангіотензиногену та специфічних факторів згортання, що є прямим доказом відсутності агресивної стимуляції гепатоцитів [Klipping C. et al., 2021; Morimont L. et al., 2021]. Наявні клінічні дані підтверджують сприятливий гемостатичний профіль Е4/дроспіренону, хоча, з погляду доказової медицини, остаточний висновок щодо частоти ВТЕ буде сформовано після завершення масштабних проспективних досліджень та постреєстраційного фармаконагляду [Gerard C. et al., 2023].

Клінічні особливості комбінації естетрол/дроспіренон

Фармакологічні властивості компонентів препарату Дровеліс (комбінація 14,2 мг естетролу та 3 мг дроспіренону) ідеально взаємодоповнюють один одного, що робить його пріоритетним вибором для підлітків та жінок репродуктивного віку, зокрема у віковій категорії 40+ [Klipping C. et al., 2021; Morimont L. et al., 2021]. Завдяки вираженим антимінералокортикоїдним властивостям, дроспіренон нівелює не-

РІЗНИЙ ШЛЯХ МЕТАБОЛІЗМУ – РІЗНИЙ ПРОФІЛЬ ВПЛИВУ

Естетрол (Е4) відрізняється від інших естрогенів тим, що не проходить СYP450-залежне гідроксилювання (Фаза I).



СYP450 – ферменти цитохрому P450. OH-метаболіти – гідроксильовані метаболіти (2-OH, 4-OH, 16α-OH). EE – етинілестрадіол.

Рис. 3. Профіль впливу естетролу

гативний вплив естрогенів на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та ефективно запобігає затримці натрію і води в організмі [Oelkers W., 1996; Mansour D. et al., 2007]. Для практикуючого лікаря це є ключовим аргументом при призначенні контрацепції пацієнткам, схильним до циклічних набряків, нагрудання молочних залоз (мастодинії) або транзиторного збільшення маси тіла на тлі прийому інших КПК [Oelkers W., 1996; Mansour D. et al., 2007]. Крім того, метаболічна нейтральність естетролу в поєднанні з м'яким ефектом дроспіренону забезпечує високу довгострокову переносимість лікування у жінок з гіпоестрогенними станами.

Зменшення затримки рідини має вирішальне значення для клінічної практики, оскільки саме пастозність та суб'єктивне відчуття набору ваги є найчастішими причинами невдоволення пацієнток контрацепцією та передчасного припинення прийому таблеток [Mansour D. et al., 2007; Rabe T. et al., 2007]. Ефективність та безпеку синергізму E4/дроспіренону було чітко підтверджено у міжнародній програмі клінічних досліджень III фази [Klipping C. et al., 2021; Apter D. et al., 2022]. Зафіксоване на тлі прийому препарату статистично

значуще зменшення окружності талії та загальної маси тіла зумовлене саме ліквідацією гідрофільності тканин, що покращує комплаєнс [Morimont L. et al., 2021]. Проте лікар має розуміти, що ці ефекти пов'язані виключно з оптимізацією водного балансу, а не з редукцією жирової маси. Додатковим клінічно важливим наслідком антимінералокортикоїдної активності дроспіренону у складі препарату є стабільність системної гемодинаміки. На відміну від контрацептивів минулих поколінь, комбінація з естетролом демонструє абсолютно нейтральний або помірно сприятливий вплив на рівень артеріального тиску у більшості здорових жінок, запобігаючи розвитку естроген-індукованої гіпертензії [Pieper P. G. et al., 2010].

Показник резистентності до APC, визначений на основі ендогенного тромбінового потенціалу (ETP), свідчить про нейтральний вплив E4 на ризик тромбоутворення. Найбільш валідованим інтегральним лабораторним критерієм оцінки протромботичного стану сьогодні є резистентність до активованого протетину C, визначена на основі ендогенного тромбінового потенціалу (ETP-based APC resistance) [Douxifs J. et al., 2020]. Підви-

щення цього показника свідчить про блокування природних антикоагулянтних механізмів і є прямим провісником ВТЕ. У порівняльних клінічних дослідженнях комбінація естетролу 14,2 мг та дроспіренону 3 мг продемонструвала мінімальний, клінічно неперевершений рівень підвищення ETP-based APCr серед усіх досліджуваних КПК [Douxifs J. et al., 2020]. Препарати на основі етинілестрадіолу (як у поєднанні з левоноргестрелом, так і з тим самим дроспіреноном) викликали агресивне та стрімке зростання цього маркера, що ще раз доводить фундаментальну безпеку та коагуляційну нейтральність естетролу на молекулярному рівні.

Реальний клінічний профіль безпеки комбінації E4/дроспіренону було масштабно оцінено у міжнародній програмі досліджень III фази за участю 3417 жінок віком 16–50 років (режим прийому 24/4 протягом 13 циклів) [Gemzell-Danielsson K. et al., 2021; Apter D. et al., 2022]. Серйозні небажані явища було зафіксовано лише у 1,1 % учасниць, при цьому зареєстровано лише один ізольований епізод ВТЕ, який завершився повним одужанням на тлі стандартної терапії [Gemzell-Danielsson K. et al., 2021].



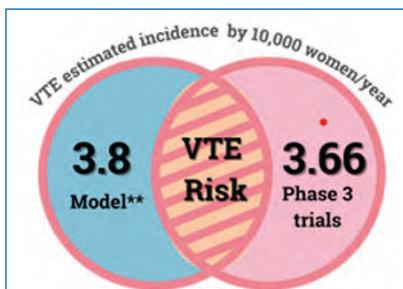


Рис. 4. Результати теоретичного біологічного моделювання із застосуванням математичних алгоритмів, штучного інтелекту та біоінформатики повністю узгоджуються з реальними клінічними даними

** Розрахункова частота випадків за моделлю nAPCSg становить 3,8 на 10 000 жінок-років за базової частоти 2,4 на 10 000 жінок-років, визначеної у дослідженні PRO-E2 без урахування даних із РФ та жінок із факторами ризику ВТЕ ($3,8 = 2,4 \times 1,59$). Автори свідомо виключили дані з РФ та щодо жінок із хронічними захворюваннями, щоб отримати максимально однорідні дані для здорових європейських пацієнток.

Додаткові об'єктивні дані про реальну безпеку препарату надали післяреєстраційні епідеміологічні дослідження. Частота ВТЕ під час застосування комбінації Е4/дроспіренон становить приблизно 3,7 випадку на 10 000 жінок-років [Gerlinger C. et al., 2025; Butcher B. E. et al., 2016]. Цей показник фактично відповідає спонтанному популяційному ризику серед здорових жінок репродуктивного віку, які взагалі не використовують гормональну контрацепцію (2–5 випадків на 10 000 жінок-років), і є значно нижчим за аналогічні показники багатьох КПК на основі етинілестрадіолу. Сучасна доказова база демонструє абсолютну узгодженість між молекулярною селективністю естетролу, його нейтральним впливом на лабораторні маркери коагуляції та низькою частотою реальних судинних ускладнень. Дані біоінформаційного та математичного моделювання повністю підтверджуються результатами масштабного клінічного моніторингу: тромботичний ризик комбінації залишається мінімальним та прогнозованим (рис. 4).

Окремим перспективним напрямом вивчення естетролу є його здатність підтримувати когнітивне здоров'я, що має особливе клінічне значення для пацієнток віком понад 40 років [Schaefer N. et al., 2015]. У період перименопаузального переходу естрогенний дефіцит часто провокує погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги, розладу сну та депресивні стани. Завдяки унікальній тканинній селективності, Е4 активно взаємодіє з рецепторами ERα у структурах головного мозку, де регулює нейротрансмісію, нейрогенез, енергетичний обмін та пригнічує процеси нейрозапалення [Schaefer N. et al., 2015]. У доклінічних моделях *in vitro* та *in vivo* естетрол продемонстрував виражені нейропротекторні властивості: він суттєво зменшував ушкодження нейронів у моделях ішемії та гіпоксії, знижував набряк церебральної тканини та підтримував нейропластичність [Schaefer N. et al., 2015; Foidart J. M. et al., 2020]. Хоча масштабні клінічні дослідження щодо підтвердження цих ефектів у жінок у менопаузі наразі тривають, наявна наукова база дозволяє розглядати Е4 як високоефективний інструмент для превенції вікового когнітивного спаду та супутніх цереброваскулярних ускладнень [Gompel A. et al., 2021].

Висновки

Естетрол (Е4) відкриває нову еру в еволюції комбінованої пероральної контрацепції, будучи першим нативним естрогеном із унікальним тканинно-селективним профілем, що принципово відрізняє його від етинілестрадіолу та естрадіолу [Foidart J. M. et al., 2020; Gompel A. et al., 2021]. Його фундаментальна перевага базується на концепції селективності NEST та ізолюваності від CYP450-залежного гідроксилювання в печінці, завдяки чому препарат не утворює агресивних проміжних метаболітів і забезпечує безпрецедентну гепатометаболічну нейтральність [Douxflis J. et al., 2020; Gerard C. et al., 2023]. Міжнародні клінічні дослі-

дження III фази довели, що комбінація 14,2 мг естетролу та 3 мг дроспіренону (препарат Дровеліс) гарантує 100 % контрацептивну надійність у поєднанні з передбачуваним контролем циклу та високою прихильністю пацієнток [Gemzell-Danielsson K. et al., 2021; Apter D. et al., 2022]. Важливою особливістю цієї комбінації є властивості дроспіренону як похідного спіронолактону та єдиного прогестагену у складі КПК із клінічно значущою антимінералокортикоїдною активністю: завдяки блокаді рецепторів альдостерону він нівелює затримку натрію і води, запобігаючи розвитку набряків, мастодинії та здуття [Oelkers W., 1996; Mansour D. et al., 2007]. Прийом препарату не супроводжується клінічно значущими коливаннями маси тіла, артеріального тиску, показників вуглеводного або ліпідного обміну у більшості здорових жінок, хоча це й не є підставою для його призначення як засобу корекції метаболічних порушень [Apter D. et al., 2022; Archer D. F. et al., 2022]. Доведена лабораторна нейтральність щодо генерації тромбіну та резистентності до активованого протейну С повністю корелює з мінімальними епідеміологічними ризиками судинних ускладнень [Douxflis J. et al., 2020; Klipping C. et al., 2021]. Попри те, що лабораторні біомаркери є сурогатними кінцевими точками, реальна низька частота тромбоемболічних подій у клінічній практиці підтверджує високий профіль безпеки комбінації, довгостроковий моніторинг якої наразі успішно триває в межах постреєстраційного фармаконагляду [Gemzell-Danielsson K. et al., 2021; Gerard C. et al., 2023]. Для жінок віком понад 40 років вибір даного КПК має ґрунтуватися на ретельній індивідуальній оцінці серцево-судинних чинників, куріння та супутньої патології відповідно до критеріїв прийнятності ВООЗ. За відсутності протипоказань, комбінація естетролу з дроспіреноном є одним із найбільш збалансованих та сучасних варіантів гормональної контрацепції зі сприятливим загальноклінічним і гемостатичним профілем.

Надійшла: 03.08.2026

Відомості про автора

Світлана Іванівна Жук — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; Заслужений лікар України; голова консультативно-експертної групи «Акушерство та гінекологія» розробників Державного формуляра лікарських засобів.

