

# Дровеліс: коли наука розвіює міфи. Гормони, молочна залоза і безпека

**М. Б. Запорожченко**

*Кафедра акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету,  
Відділення гінекології Одеського обласного клінічного медичного центру*

## Резюме

Естрогени відіграють ключову роль у функціонуванні репродуктивної системи жінок і є важливим компонентом гормональних контрацептивів та препаратів менопаузальної та замісної гормональної терапії. Втім дія цих медикаментозних засобів на органи-мішені, зокрема молочну залозу, може бути як корисною, так і шкідливою. Найбільш поширеним естрогеном у складі комбінованих пероральних контрацептивів є етинілестрадіол (ЕЕ), він є синтетичним аналогом естрадіолу, проте чинить значно сильніший вплив на різні органи і тканини. Поряд із цим існують фактори, що вказують на зв'язок між застосуванням синтетичного ЕЕ та можливим збільшенням ризику виникнення доброякісних та злоякісних захворювань молочної залози.

Заміною для синтетичних естрогенів є природні естрогени, зокрема естетрол, який отримав значну увагу завдяки своїй тканинно-селективній дії, що може значно знизити ризик негативного впливу на молочну залозу та інші органи. Зокрема, комбінований пероральний контрацептив Дровеліс, що містить естетрол та дроспіренон, є інноваційним продуктом, що дозволяє лікарям рекомендувати пацієнткам безпечну та ефективну контрацепцію без підвищеного ризику для молочних залоз.

**Ключові слова:** естетрол, комбіновані пероральні контрацептиви, Дровеліс, молочна залоза, етинілестрадіол, гормональна контрацепція, тканинно-селективна дія, естрогени, безпека, доброякісні та злоякісні захворювання молочної залози.

## DROVELIS: WHEN SCIENCE DISPELS MYTHS. HORMONES, THE BREAST AND SAFETY

**M. B. Zaporozhchenko**

*Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University,  
Department of gynecology of the Odesa Regional Clinical Medical Center*

## Summary

Estrogens play a key role in the female reproductive system and are critical components of hormonal contraceptives, menopausal hormone therapy, and hormone replacement therapy. However, their effects on target organs — particularly the breast — can be both beneficial and potentially harmful. The most commonly used estrogen in combined oral contraceptives is ethinylestradiol (EE), a synthetic analogue of estradiol that exerts a significantly stronger effect on various organs and tissues. There is evidence suggesting an association between the use of synthetic EE and an increased risk of benign and malignant breast diseases. An alternative to synthetic estrogens is represented by natural estrogens, particularly estetrol, which has garnered considerable attention due to its tissue-selective activity. This property may significantly reduce the risk of adverse effects on breast tissue and other organs. Specifically, the combined oral contraceptive Drovelis, which contains estetrol and drospirenone, represents an innovative therapeutic option that enables healthcare providers to offer women safe and effective contraception without increasing the risk to breast health.

**Key words:** estetrol, combined oral contraceptives, Drovelis, breast tissue, ethinylestradiol, hormonal contraception, tissue-selective activity, estrogens, safety, benign and malignant breast diseases.

Використання естрогенів у складі комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) та засобів менопаузальної гормональної терапії (МГТ) може асоціюватися з низкою небажаних ефектів, зокрема з підвищенням ризиком розвитку раку молочної залози та венозного тромбоемболізму. Одним із механізмів такого впливу є активація проліферативних процесів

у тканинах-мішенях. Доведено, що швидкість проліферації епітелію молочної залози у жінок, які приймають естроген-прогестагенні препарати, значно вища, ніж у жінок, які їх не використовують [Olsson H. et al., 1996; Isaksson E. et al., 2001; Garcia Narvaiza D. et al., 2008].

## Механізм дії естрогенів

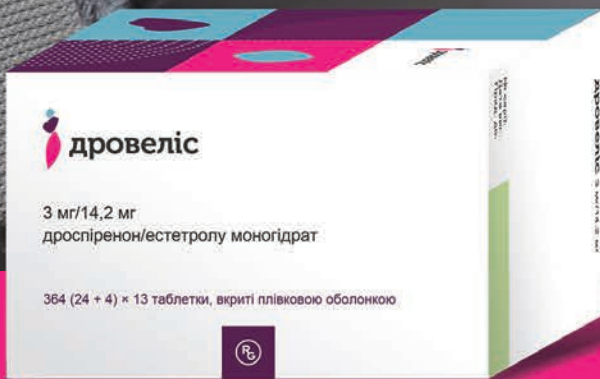
Естрогени відіграють ключову роль у регуляції клітинного росту, диференціації та проліферації. Їхній біологічний вплив реалізується через два основні механізми — класичний рецепторозалежний шлях та некласичні, зокрема метаболічні, шляхи дії.



# 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, естроли моногідрат 14,2 мг; та допоміжні речовини. **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.** Оскільки епідеміологічні дані щодо комбінованих гормональних контрацептивів (КГК), що містять естроли, 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 важкого 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 блистерній 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, симпозиумах 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)

**Класичний механізм** дії естрогенів полягає у їх зв'язуванні з ядерними естрогеновими рецепторами (ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ ), що ініціює транскрипційні каскади, відповідальні за стимуляцію клітинної проліферації. Надмірна активація цих рецепторів пов'язана з підвищеним ризиком розвитку гормонозалежних пухлин, зокрема раку ендометрія та молочної залози.

**Некласичний механізм** дії естрогенів реалізується через їхні метаболіти, які утворюються внаслідок біотрансформації в печінці за участю ферментів цитохрому P450. Ці метаболіти суттєво різняться за біологічною активністю:

- **2-гідроксиестрон (2-ОН-E1)** — метаболіт з низькою естрогенною активністю, який вважається відносно «захисним»;
- **4-гідроксиестрон (4-ОН-E1)** — метаболіт із високим канцерогенним потенціалом. Він може утворювати зв'язки з ДНК, викликаючи мутації. У пременопаузі та менопаузі, коли переважає синтез естрогену через наднирники, рівень цього метаболіту підвищується;
- **16 $\alpha$ -гідроксиестрон (16 $\alpha$ -ОН-E1)** — активний метаболіт із сильною проліферативною активністю, який забезпечує тривалу стимуляцію естрогенових рецепторів і потенційно сприяє злякисній трансформації клітин;
- **катехол-естрогени (2-ОН і 4-ОН)** — у подальшому піддаються окисленню до хінонів. Останні утворюють ковалентні зв'язки з ДНК, що підвищує ризик мутацій. Таким чином, навіть «захисний» 2-ОН-E1, перетворюючись на хінон, може набувати мутагенних властивостей.

Критичне значення має **співвідношення 2-ОН-E1 / 4-ОН-E1**: високий рівень 2-ОН-E1 асоціюється зі зниженим ризиком розвитку раку молочної залози, натомість домінування 4-ОН-E1 — з підвищеним ризиком [Embrechts J. et al., 2003; Pruthi S. et al., 2012; Gaikwad N. W. et al., 2009].

Особливу роль у канцерогенезі відіграють ферменти метаболізму естрогенів:

- **CYP1A1 та CYP1A2** — ферменти «захисного» шляху, які сприяють утворенню 2-ОН-E1;
- **CYP1B1** — фермент, що відповідає за утворення канцерогенного 4-ОН-E1;

- **COMT (катехол-O-метилтрансфераза)** — фермент, який інактивує катехол-естрогени. Зниження його активності або підвищена експресія CYP1B1 призводять до накопичення 4-ОН-E1 і, відповідно, зростання канцерогенного ризику.

Таким чином, **незалежний від рецепторів естрогенів механізм канцерогенезу**, що пов'язаний із метаболітами та генетичними варіаціями ферментів, є важливим фактором розвитку пухлин. Це пояснює виникнення раку навіть у тих випадках, коли експресія ER- $\alpha$ /ER- $\beta$  у клітинах є низькою або відсутньою.

Врахування індивідуальних відмінностей у метаболізмі естрогенів, зокрема активності ферментів CYP1B1 та COMT, є перспективним напрямом у персоналізованій оцінці ризику розвитку раку при застосуванні гормональних засобів. Впровадження метаболічного профілювання може покращити безпеку призначення естрогенвмісних препаратів.

Дослідження показали, що підвищені рівні 4-ОН-E1 та інших 4-гідроксильованих метаболітів естрогену пов'язані з підвищеним ризиком раку молочної залози (PM3) у жінок у пременопаузі [Fussell et al., 2011]. Саме ці метаболіти беруть участь в окисно-відновних реакціях, що супроводжуються генерацією активних форм кисню, ушкодженням ДНК та ініціацією мутацій у клітинах епітелію молочної залози.

Хоча баланс між «корисними» (2-ОН-E1) та «шкідливими» (4-ОН-E1) метаболітами вважається важливим чинником у канцерогенезі, **визначення їх рівнів у сечі або плазмі крові не має наразі рутинного клінічного застосування**, оскільки:

- метаболізм естрогенів є надзвичайно динамічним, залежним від численних факторів (менструальний цикл, гормональні препарати, харчування, генетика), що унеможливорює точне разове визначення;
- відсутні валідовані клінічні референтні значення або порогові рівні для діагностики чи стратифікації ризику;
- наявні докази здебільшого асоціативні й походять з експериментальних моделей, а не з масштабних рандомізованих клінічних досліджень;

- відсутні ефективні методи терапевтичного втручання, що могли б надійно модифікувати метаболічний профіль і вплинути на клінічні наслідки;
- такий підхід поки що застосовується лише в превентивній медицині для індивідуальної оцінки ризиків, без наявності затверджених терапевтичних алгоритмів.

Таким чином, окрім впливу самих естрогенів на естрогенові рецептори і клітинну проліферацію, увагу привертають також катехольні метаболіти та хінони, які утворюються внаслідок окислення естрогенів. Вони здатні утворювати депуриновані аддукти з ДНК, що запускає мутаційні процеси та сприяє розвитку пухлин, незалежно від активації ER [Cavaliere et al., 2006; 2010]. Наявність ДНК-аддуктів — продуктів зв'язування естрогенових метаболітів із ДНК — підтверджено в клітинах злякисних пухлин молочної залози людини, сечі та сироватці крові пацієнток із діагностованим раком молочної залози [Wang Z. et al., 2009; Embrechts J. et al., 2003; Pruthi S. et al., 2012; Gaikwad N. W. et al., 2009; Cavaliere E., Rogan E., 2021].

Усі ці дані стосуються переважно естрогену та естрадіолу, які активно метаболізуються в 4-ОН та хінонові похідні, що мають генотоксичний потенціал. На відміну від них, **естетрол (E4) не утворює 4-гідроксильованих метаболітів і не генерує канцерогенних аддуктів з ДНК, що може бути одним з ключових механізмів його потенційної безпеки** (рис. 1).

Ці унікальні властивості **естетролу** роблять його потенційно безпечнішим вибором порівняно з іншими формами естрогенів, особливо в контексті ризику тромботичних ускладнень та канцерогенезу.

Отже, розглядаючи особливості естрогенів, важливо не лише порівнювати їхню структуру чи дозування, а й аналізувати їхні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, які визначають клінічну ефективність і профіль безпеки. У цьому контексті **естетрол** демонструє унікальні характеристики, які вирізняють його серед інших естрогенів.



## Результати досліджень естетролу

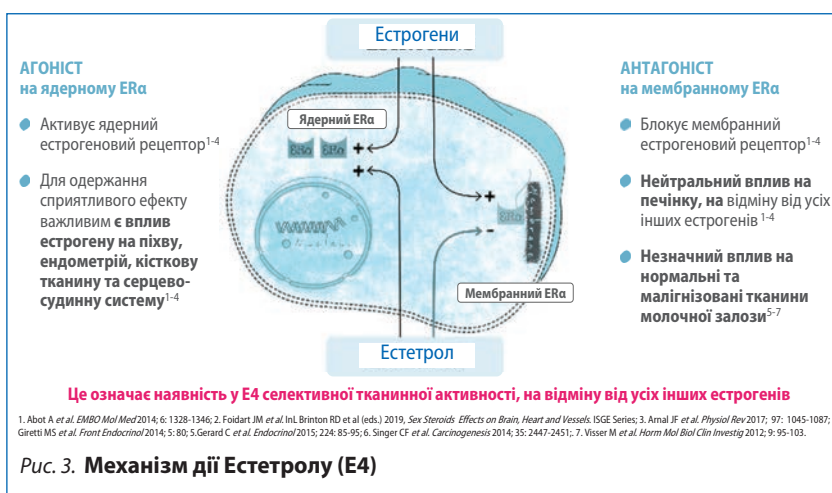
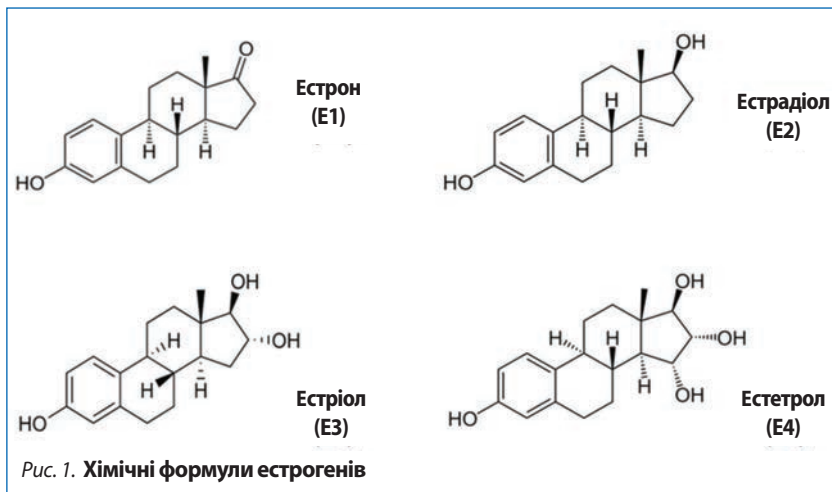
Доклінічні та клінічні дані свідчать про те, що **естетрол** має більш селективний фармакологічний профіль, унікальний механізм дії та потенційні переваги щодо безпеки, особливо для тканин-мішеней, таких як молочна залоза. Ця **селективність реалізується через концепцію NEST** (NATIVE, Estrogen with Selective Tissue activity), яка найточніше передає як фармакологічну, так і клінічну сутність естетролу (рис. 2).

Завдяки природному походженню (ендогенний у плода) та тканинній специфічності дії, естетрол виконує подвійну роль: **активує ядерні естрогенові рецептори і блокує мембранні**, що важливо для запобігання стимуляції проліферації та канцерогенезу в естрогенчутливих тканинах (рис. 3).

На відміну від етинілестрадіолу та естрадіолу, **естетрол** став естрогеном у складі КПК **Дровеліс**, поєднуючи ефективність, унікальність та новизну дії з високим профілем безпеки.

Фармакокінетичні властивості **естетролу**, зокрема висока пероральна біодоступність, відсутність естрогенових перетворень, тривалий період напіввиведення, сприяють стабільному гормональному фону без піків та спадів. Такий профіль забезпечує не лише зручність застосування, а й зниження системного впливу на печінку та менший ризик розвитку тромбозу (табл. 1, 2).

При порівнянні різних типів естрогенів, таких як естрадіол, етинілестрадіол і естетрол, важливо пам'ятати, що еквівалентність у міліграмах не означає еквівалентності у дії. Різна спорідненість до рецепторів, біодоступність, період напіввиведення, вплив на білки плазми та печінковий метаболізм значно змінюють клінічну картину. Саме тому на рисунку 4 представлено узагальнені профілі концентрацій у плазмі крові для кожної молекули з метою ілюстрації форми кривої та тривалості дії, а не прямого порівняння доз.



Таким чином, фармакологічна еволюція естрогенів у контрацепції проходить шлях від синтетичних і біоідентичних до тканинно-селективних природних молекул нового покоління, серед яких **естетрол (E4)** є яскравим представником з винятковим потенціалом тканинної селективності.

E4 демонструє унікальний профіль дії серед естрогенів (табл. 1, 2):

- природне походження;
- тканинна селективність (NEST);
- низький проліферативний ризик для молочної залози;
- ідеальна фармакокінетика для тривалого стабільного ефекту;

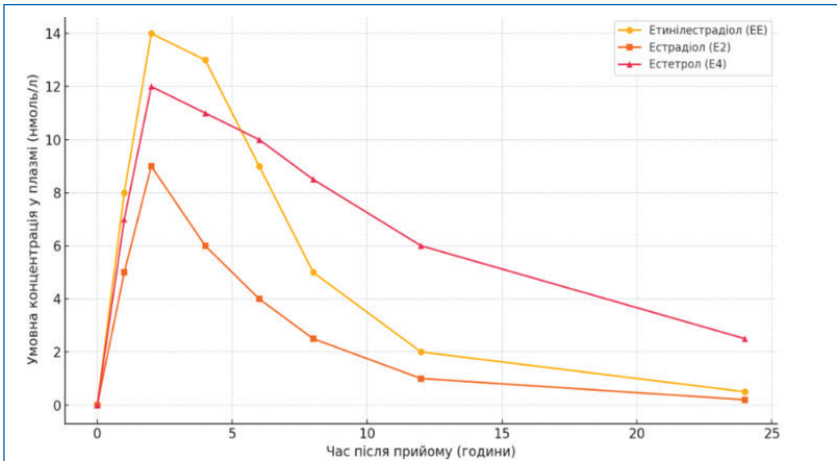


Рис. 4. Порівняння умовних профілів концентрації естрогенів у плазмі крові протягом 24 годин

Графік коректно демонструє форми фармакокінетичних кривих, тобто, як швидко зростає і знижується рівень кожного естрогену (за відповідних доз при досягненні  $T_{max}$ ). Абсолютні значення концентрацій не можна порівнювати напряму через відмінності в біодоступності, дозі, метаболізмі та афінності до рецепторів.  
 Дані для побудови графіка: Етинілестрадіол (ЕЕ):  $T_{max} \approx 1-2$  год., період напіввиведення 13–27 год. АUC значно вища за естрадіол при еквівалентних дозах [Stanczyk F. Z. et al., 2003], Естрадіол (Е2):  $T_{max} \approx 1-3$  год., період напіввиведення  $\approx 3-4$  год. [Simon J. A. et al., 2010], Естетрол (Е4):  $T_{max} \approx 2-4$  год., період напіввиведення  $\approx 28-32$  год. [Holinka C. F. et al., 2008; Coelingh Bennink H. J. et al., 2017].

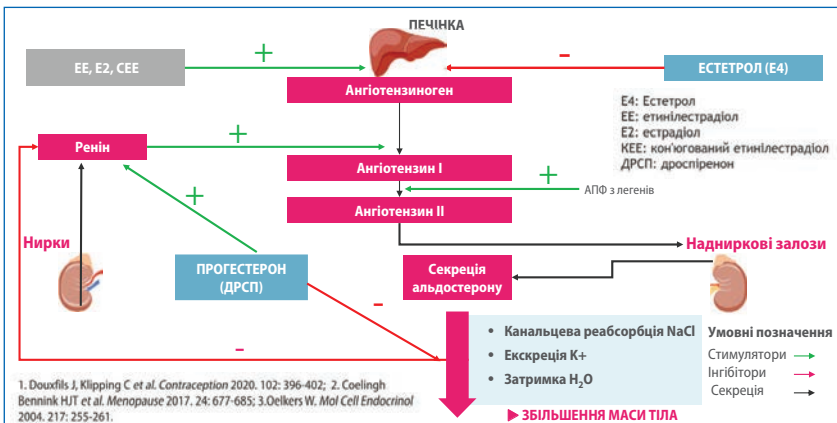


Рис. 5. Естетрол — єдиний естроген, що не стимулює затримку води і не спричиняє підвищення рівня кортизолу

- потенційна перевага в КПК та менопаузальній гормональній терапії для пацієнок із високими вимогами до безпеки.

Відомо, що зміна концентрації гормонів у часі від максимально високої до максимально низької також впливає на проліферативні процеси, забезпечує прогнозованість ефекту, стабільну дію препарату у більшості жінок, що підвищує надійність контрацептивного або терапевтичного ефектів. А саме, **естетрол** в КПК (**Дровеліс**) покращує переносимість, знижує ризик побічних ефектів, пов'язаних з коливаннями естрогену (наприклад, головний біль, нудота, набуття ваги та болючість мо-

лочних залоз), дозволяє підтримувати ефективну концентрацію навіть при випадковому пропуску однієї таблетки, що особливо важливо для підвищення комплаєнсу при прийомі КПК [Visser M. et al., 2008] (табл. 1, 2).

Ще однією важливою перевагою **естетролу** над іншими естрогенами щодо молочних залоз є обмежений вплив на ангіотензинову систему, тому не відбувається затримки рідини, зайвого впливу на вагу та артеріальний тиск. Затримка рідини, набір ваги, масталгія, мастодія, зазвичай асоційовані з Е2 [Gerard C., 2022]. **Естетрол (Е4)** не чинить впливу не тільки на ангіотензин, а й на С-реактивний білок, що важливо

в запобіганні розвитку хронічного запального процесу та пояснює можливі захисні ефекти щодо серцево-судинної системи. **Естетрол** не підвищує рівні глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і кортикоід-зв'язуючих білків [Caruso S. et al., 2017], тому **естетрол** чинить обмежений вплив на рівень загального та розрахованого вільного кортизолу [Pastor Z. et al., 2013] і тестостерону, що також додатково може сприяти нейтральному впливу на масу тіла, артеріальний тиск і лібідо [Klipping et al., 2021; Gemzell-Danielsson K. et al., 2022; Chen M. et al. 2022] (рис. 5).

**Фармакокінетичні особливості естрогенів — ЕЕ, Е2, Е4** (рис. 4, табл. 1, 2):

- **Етинілестрадіол (ЕЕ)** — синтетичний естроген із високою потужністю дії і біодоступністю, однак характеризується:
  - вираженим піковим ефектом та різким зниженням концентрації в крові після перорального прийому;
  - високою флуктуацією рівня в плазмі — так звані «гормональні гірки»;
  - активацією печінкового метаболізму (PXR, CYP3A4) з наслідками у вигляді підвищення рівня білків згортання, запалення, транспортних білків [Abot et al., 2014].
- **Естрадіол (Е2)** — природний естроген, однак характеризується:
  - низькою біодоступністю (~ 5 %) через метаболізм у печінці;
  - коротким періодом напіввиведення, що потребує модифікацій у вигляді ефірів (естрадіол валерат), або динамічних режимів дозування для забезпечення стабільного ефекту в складі КПК і МГТ [Kuhl, 2005].

- **Естетрол (Е4)** — природний фетальний естроген — нового класу NEST (Natural Estrogen with Selective action in Tissues), що характеризується:
  - високою пероральною біодоступністю (~ 70 %);
  - тривалим періодом напіввиведення (~ 28 год.);
  - стабільним профілем концентрації без значних варіацій і піків (стабільна дія протягом доби) [Visser et al., 2020];
  - відсутністю активації печінкових ферментів чи білків запалення, а отже:

- чинить мінімальний вплив на рівень артеріального тиску, вагу, затримку рідини [Gerard C., 2022; Pastor Z. et al., 2013];
- має сприятливий профіль щодо ризику тромбозів, не впливає на білки печінки [Klipping et al., 2021].

#### Переваги E4 у складі КПК Дровеліс: клінічне значення стабільної фармакокінетики:

- краща переносимість (менше побічних ефектів, пов'язаних з флуктуацією естрогену — головний біль, нудота, мастодинія) [Visser M. et al., 2008];
- стійкий ефект навіть при пропуску однієї дози — підвищення комплаєнсу;
- відсутність метаболітів 4-ОН та 16α-ОН, пов'язаних із канцерогенним потенціалом [Kuhl, 2005];
- селективна дія на ER-α:
  - стимуляція ядерних рецепторів;
  - блокада мембранних рецепторів;
  - пригнічення проліферації клітин молочної залози *in vitro* [Abot et al., 2014].

#### Клінічне підтвердження безпеки естетролу (E4) для молочної залози:

- E4 у 100 разів менш потужний за естрадіол щодо стимуляції проліферації клітин [Holinka et al., 2008];
- у дослідженні за участі жінок з раннім естрогензалежним раком молочної залози 14-денне лікування E4 (20 мг/добу) привело до підвищення апоптозу клітин пухлини [Foidart et al., 2014];
- не впливає на рівень загального або вільного тестостерону / кортизолу — нейтральність щодо ваги, артеріального тиску, лібідо [Chen M. et al., 2022].

Завдяки стабільній фармакокінетиці та відсутності агресивних метаболітів, **естетрол** — найперспективніший естроген у контексті безпеки для молочної залози.

## Висновки

Таким чином, розуміння фармакокінетичних властивостей **естетролу (E4)** та його **тканинної селективності** дозволяє перейти від стандартного до персоналізованого вибору гормональних засобів. Особливої уваги потребує вплив естрогенів на молочну залозу, адже саме цей аспект найчастіше визначає як клінічну доціль-

Таблиця 1. Порівняння властивостей естрогенів щодо безпеки молочної залози

Показник	Етинілестрадіол (EE)	Естрадіол (E2)	Естетрол (E4)
T <sub>max</sub> , год.	1–2	1–3	4
Період напіввиведення, год.	1–12	~ 3	~ 28
Флуктуація концентрації	Висока	Помірна	Низька
Проліферація клітин молочної залози	Висока	Середня	Низька / Пригнічує
Метаболіти 4-ОН / 16-ОН	Є	Є	Відсутні
Індукція CYP3A4 (PXR)	Так	Ні	Ні
Біодоступність	Висока (~ 40 %)	Низька (~ 5 %)	Висока (> 80 %)

Таблиця 2. Вплив Естетролу та молочну залозу

Ознака E4 порівняно з EE	Перевага	Практична, клінічна цінність	Джерело
<b>Фармакокінетика з низькою варіабельністю (без виражених піків і спадів)</b>	Стала концентрація без гормональних «піків»	Знижує ризик циклічної стимуляції тканини молочної залози. Важливо при тривалому призначенні КПК або МГТ, менші ризики розвитку масталгії, мастодинії, проліферації	Visser et al., 2020
<b>Тривалий період напіввиведення (~ 28 годин)</b>	Стабільний рівень естрогену в плазмі	Забезпечує постійне пригнічення гонадотропінів, покращує переносимість, знижує ризик побічних ефектів — пацієнтки краще дотримуються режиму терапії	Kolkman et al., 2021
<b>Не утворює канцерогенних метаболітів (4-ОН, 16α-ОН-E1)</b>	Відсутність генотоксичного потенціалу	Безпечніше для тривалого прийому в пременопаузі та постменопаузі. Підходить пацієнткам із обтяженим анамнезом (PMЗ у родичів, мастопатія)	Holinka et al., 2008; Kuhl, 2005
<b>Не активує рецептори ксенобіотиків (PXR, CAR)</b>	Не впливає на CYP3A4 → низький ризик взаємодії ліків	Можна безпечно комбінувати з іншими препаратами, зокрема з психотропними, антигіпертензивними. Добре для жінок з хронічними хворобами	Abot et al., 2014
<b>Селективна дія на естрогенові рецептори:</b> • зв'язування переважно з ядерними ER-α; • блокує мембранні ER-α; • не стимулює, а інгібує естроген-індуковану проліферацію	Потужна антипроліферативна дія в тканині молочної залози	Унікальний профіль серед естрогенів. Важливо для пацієнок з доброякісною патологією молочних залоз, для замісної гормональної терапії, для безпечної контрацепції у пременопаузі	Abot et al., 2014; Gérard et al., 2015; Foidart et al., 2020

ність, так і тривалість використання гормональної терапії чи контрацепції. З огляду на описані властивості, **естетрол** розглядається як потенційно безпечніший естроген для жінок із доброякісними захворюваннями молочних залоз, зокрема при виборі комбінованих гормональних контрацептивів у пременопаузі (наприклад, **Дровеліс**) та препаратів для менопаузальної гормональної терапії у постменопаузі.

**Естетрол** має потенційно нижчі ризики стимуляції проліферації тканин молочних залоз завдяки унікальним фармакологічним властивостям (табл. 1, 2):

- Фармакокінетика:
  - **Естетрол (E4)** демонструє стабільну концентрацію в плазмі крові протягом 24 годин без виражених піків, що знижує ризик гормональних флуктуацій («гормональних гірок»), на відміну від інших естрогенів [Visser et al., 2020];
  - тривалий період напіввиведення (t<sub>1/2</sub> ≈ 28 год.) забезпечує рівномірну експозицію, що додатково сприяє гормональній стабільності [Kolkman et al., 2021].
- Метаболічна безпека:
  - **Естетрол**, на відміну від естрадіолу та етинілестрадіолу, не мета-



болізується до потенційно канцерогенних похідних 4-гідрокси- та 16 $\alpha$ -гідроксиестрогену [Holinka et al., 2008; Kuhl, 2005];

- **Естетрол** не активує ксенобіотичні шляхи: EE індукує фермент CYP3A4 через активацію PXR та інших ядерних рецепторів, збільшуючи метаболічне навантаження. Естетрол позбавлений цього ефекту [Abot et al., 2014].
- Селективність дії на естрогенові рецептори:
- **Естетрол** зв'язується переважно з ядерним естрогеновим рецептором альфа, тоді як має низьку або помірну спорідненість до ER- $\beta$ ;
- одночасно **естетрол** блокує мембранні рецептори, що пов'язує його зі зниженням проліферативним потенціалом у тканинах-мішенях, зокрема в молочній залозі [Abot et al., 2014];
- завдяки цій селективності, **естетрол** відносять до нового класу — **NEST** (Natural Estrogen with Selective action in Tissues) — **природних естрогенів із тканинно-селективним ефектом**.
- Антипроліферативний потенціал у тканинах молочної залози:
- **Естетрол** у 100 разів менш потужний, ніж естрадіол, у стимуляції про-

ліферації клітин епітелію молочних залоз;

- крім того, E4 здатен пригнічувати естроген-індуковану проліферацію — що було продемонстровано як в експериментальних, так і в клінічних умовах;
- у передопераційному дослідженні за участю жінок з ER-позитивним раннім раком молочної залози [Foidart et al., 2014] 14-денне застосування естетролу (20 мг/добу) спричинило виражений проапоптичний ефект у пухлинній тканині, зниження експресії ER- $\alpha$  та тенденцію до підвищення експресії ER- $\beta$ ;
- це може свідчити про зменшення проліферативного потенціалу пухлини, хоча цей напрям потребує подальших досліджень через варіативність результатів у попередніх експериментах.

Таким чином, **Естетрол (E4)** — інноваційний природний естроген із селективною дією без канцерогенних метаболітів, тому посідає унікальне місце серед сучасних естрогенів. Його здатність не лише не стимулювати, а й пригнічувати проліферативну активність молочної залози на фоні естрогенної стимуляції підтверджена доклінічними та клінічними дослідженнями [Abot et al., 2014; Gérard et al., 2015] та відкри-

ває нові клінічні можливості для застосування комбінованих пероральних контрацептивів у жінок з підвищеним ризиком проліферативних змін, доброякісними захворюваннями молочних залоз або при потребі тривалого гормонального контролю.

Препарат **Дровеліс**, у складі якого **естетрол і дроспіренон**, є першим представником нового покоління КПК, що поєднує високу ефективність і профіль безпеки, особливо щодо тканини молочної залози. Його застосування може бути виправданим у пацієнок із сімейним анамнезом новоутворень, доброякісними мастопатіями, а також у жінок, які цінують довготривалу та безпечну гормональну контрацепцію.

Подальші дослідження мають на меті розширення доказової бази щодо впливу естетролу на довгострокові онкологічні ризики, щільність тканини молочної залози, нейропротекторні властивості та можливе використання в менопаузальній гормональній терапії. Усе це створює перспективу для більш безпечного та цілеспрямованого застосування гормональних засобів на всіх етапах репродуктивного життя жінки — з урахуванням не лише ефективності, а й онкологічної безпеки.

Надійшла: 21.04.2025

## Відомості про автора

**Марина Борисівна Запорожченко**, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету; керівник відділення гінекології Одеського обласного клінічного медичного центру

E-mail: maremarina99@gmail.com

# 35 Світовий конгрес «Ультразвук в акушерстві та гінекології»

Канкун, Мексика | 14 – 17 вересня 2025

<https://www.isuog.org/events/isuog-world-congress-2025.html>