

ЭСТЕРЕТТА: «БИЗНЕС-КЛАСС» ОРАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Автор материала

Юлия Алексеевна Колода, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, медицинский директор ООО Центр Репродукции «Линия жизни», к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РМАНПО.

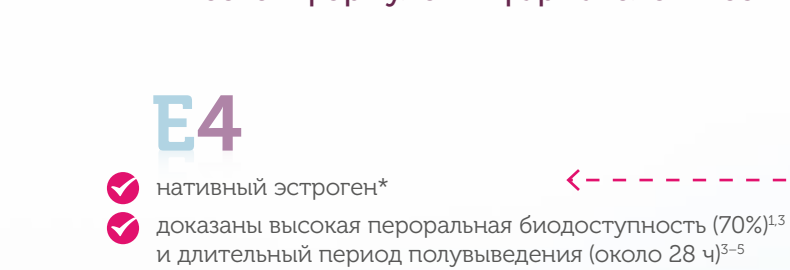
До настоящего времени эстрогенный компонент КОК был представлен двумя эстрогенами: этинилэстрадиолом (ЕЕ) и эстрадиола валератом (Е2V)

ЕЕ / Е2V

В 2021 году на рынке появился гормональный контрацептив с инновационным натуральным эстрогеном эстетролом

Эстеретта

3 мг дроспиренона + 15 мг эстетрола



Режим приема: 24 (активные таблетки) + 4 (пlacebo)

В 2021 году оральный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон, был согласован Европейским медицинским агентством (EMA) для применения у европейских женщин (под ТМ Dovelis)

В том же году самый серьезный надзорный орган США, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), согласовал применение препарата под ТМ Nextstellis среди американок



Чем интересен новый контрацептив?

Характеристики КОК зависят от типа используемого эстрогенного компонента. В современных препаратах используется три типа эстрогена, которые отличаются химической формулой и фармакологическим профилем

Е4

- натуральный эстроген*
- доказаны высокая пероральная биодоступность (70%)^{1,3} и длительный период полувыведения (около 28 ч)^{2,5}
- первый эстроген с избирательным действием в тканях⁶
- обладает селективностью связывания с эстрогеновыми рецепторами, особенно с ЭР α , в отличие от ЕЕ и 17 β -эстрадиола (Е2)⁴

Е2V

- биоидентичный гормон, предшественник 17 β -эстрадиола⁷
- фармакокинетика идентична таковой у Е2⁸, поскольку Е2v быстро превращается в Е2 в кишечнике и печени⁹

ЕЕ

- синтетический эстроген¹⁰
- обладает большей биодоступностью, чем эндогенный Е2¹⁰
- эстрогенный компонент большинства КОК¹⁰

	Этинилэстрадиол	Эстрадиола валерат	Эстетрол
Период полувыведения (как долго вещество остается активным) ^{11,14}	13–27 ч	13–20 ч	24–28 ч
Взаимодействие с печеночными ферментами (возлежит на действие других препаратов) ^{11,15}	Да	Да	Нет
Метаболизм в печени (превращается ли в другие формы до момента достижения тканей) ^{11,16}	Активный	Активный	Минимальный
Биодоступность (количество вещества, доходящее до места его действия) ^{11,17}	Средняя (~50%)	Очень низкая (~5%)	Высокая (~70%)
Аффинность к рецепторам эстрогенов (степень связывания) ^{11,18}	Высокая (~100–200% от Е2)	Высокая (~100% от Е2)	Низкая** (~5% от Е2) НО! Доза, необходимая для активации эстрогеновых рецепторов, у Е4 самая низкая среди всех эстрогенов
Метаболические превращения в другие эстрогены (вероятны ли длительные иrogenные эффекты) ^{11,19}	Метаболиты могут снова конвертироваться в ЕЕ	Преобразуется в Е2, который может взаимодействовать с Е1 или метаболизироваться до Е3	Уникальный метаболизм – нет активных метаболитов
Трансформация активных метаболитов (сборка обратно в активные метаболиты и образование возможно канцерогенных веществ) ^{11,20}	Да	Да	Нет

Е4

– **натуральный эстроген с селективным тканевым эффектом и уникальным механизмом действия**



Активирует ядерные ЭР α (агонист)

- активирует рецепторы эстрогенов в костной ткани, влагалище, эндометрии и сердечно-сосудистой системе^{1,5,20-24}

Блокирует мембранные ЭР α (антагонист)

- характеризуется низкой пролиферативной активностью в тканях молочной железы^{1,5,20-24}
- не оказывает влияния на печень¹

Эстетрол (Е4) в отношении ЭР α действует по-разному в зависимости от ткани¹

Репродуктивная система

- Блокада ЭР α** → в яичниках: способствует подавлению овуляции²⁵⁻²⁷
- Активация ЭР α** → в эндометрии: поддерживает пролиферацию эндометрия²⁸; позволяет осуществлять достойный контроль менструального цикла²⁹

Головной мозг

- Блокада ЭР α** → способствует подавлению синтеза ЛГ и ФСГ²⁸
- Активация ЭР α** → оказывает нейропротективный эффект²⁹

Молочная железа

- Блокада ЭР α** → антиэстрогенный эффект: может снизить риск развития опухоли в присутствии эстрадиола^{4,20,30}

Костная ткань

- Активация ЭР α** → позволяет предотвращать деминерализацию костей^{25,28}; способствует повышению минеральной плотности костной ткани^{25,28}

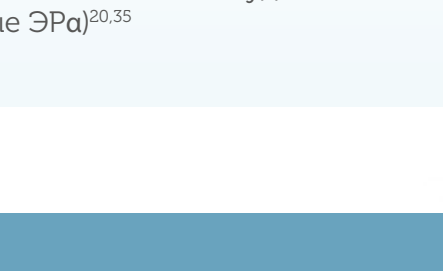
Печень

- Нейтральный эффект** → минимальное влияние на клетки печени и метаболизм лекарств (незначительное влияние на ферменты цитохрома р450)¹⁸; минимальное влияние на синтез ГСПС, факторов свертывания крови и триглицериды³¹⁻³⁴

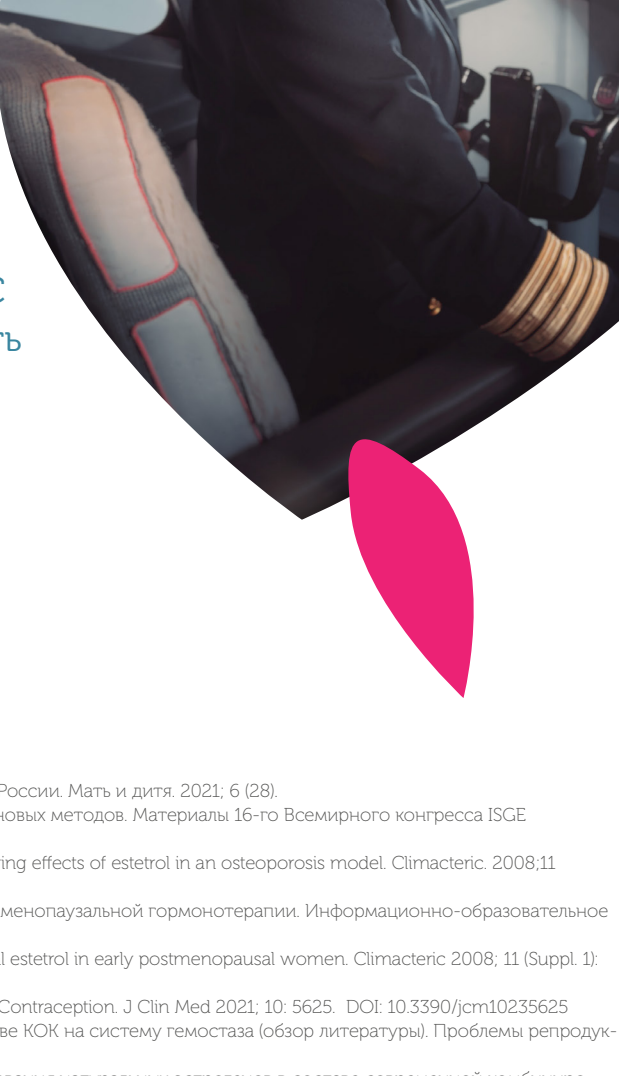
Сосудистая система

- Активация ЭР α** → позволяет оказывать протективный эффект в отношении сосудов (ядерные ЭР α)^{20,35}

ЭСТЕРЕТТА: профиль эффективности



- контрацептивная надежность:** способствует эффективному подавлению овуляции и роста фолликулов³⁶
- восстановление овуляции к концу цикла после отмены приема у 97% женщин³⁶**
- минимальные изменения маркеров гемостаза³²**
- высокая пероральная эстрогенная компонента (70%)³ и минимальное влияние на ГСПС позволяют лучше контролировать менструальный цикл^{28,32,33}**
- более безопасный профиль с точки зрения риска рака молочной железы³⁷**



Литература

1. Применение эстетрола/дроспиренона в контрацепции: первый опыт Европы и России. Мать и дитя. 2021. 6 (28).
2. Контрацепция: пути повышения безопасности КОК и перспективы разработки новых методов. Материалы 16-го Всемирного конгресса ISCE (Фlorencia 5–8 марта 2014).
3. Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. Climacteric. 2008; 11 (Suppl. 1): 2–14. DOI: 10.1080/13697130701798692. PMID: 18464016.
4. Красновский В.И., Зайцева Я.З. Фармакологические и клинические аспекты использования натуральных гормонов. Информационно-образовательное руководство. 2016.
5. Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJT. First human exposure to exogenous estrogen in early postmenopausal women. Climacteric. 2008; 11 (Suppl. 1): 33–40.
6. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Monti Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. J Clin Med. 2021; 10: 5625. DOI: 10.3390/jcm10255625.
7. Приоров О.Р., Андреева Е.Н. Влияние эстрадиола валерата и диеногеста в составе КОК на систему гемостаза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015; 21 (2): 14–7.
8. Ливнева Д.В., Сидниана А.И. Фундаментальные и клинические аспекты использования натуральных эстрогенов в составе современной комбинированной гормональной контрацепции (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2012; 5: 22–6.
9. Fruzzetti F, Thomassiers F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecol Endocrinol. 2012; 28 (5): 400–8. DOI: 10.3109/09513590.2012.662547. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22468859; PMCID: PMC3359836.
10. Пустогина О.А. Современная гормональная контрацепция: эволюция и трансформационные риски. Эффективная фармакотерапия. 2014; 45: 4–17.
11. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. Contraception. 2013; 87 (6): 706–27.
12. Shoham Z, Kopernik G. Tools for making correct decisions regarding hormone therapy. Part I: background and drugs. Fertil Steril. 2004; 81 (6): 1447–57.
13. Dovelis Summary of Product Characteristics. 2021. 15. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecol Endocrinol. 2012; 28 (5): 400–8.
14. Jusko WJ. Perspectives on variability in pharmacokinetics of an oral contraceptive product. Contraception. 2017; 95 (1): 5–9.
15. Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. Climacteric. 2008; 11 (Suppl. 1): 47–58.
16. 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.
17. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Human Reprod. 2005; 8 (Suppl. 1): 3–63.
18. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. Climacteric. 2008; 11 (Suppl. 1): 64–8.
19. Blair RM, Fang H, Branham WS et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Toxicol Sci. 2000; 54 (1): 138–53.
20. Abot A, Fontaine C, Buzato M et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. EMBO Mol Med. 2014; 6 (10): 1328–46.
21. Foidart JM et al. In: Britton RD et al. (eds) 2019. Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. ISGE Series.
22. Hammond GL, Hrongvein KN, Visser M et al. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. Contraception. 2020; 102 (6): 396–402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32956694.
23. Foidart JM et al. Estetrol (E4) Is a Unique Estrogen with Selective Actions in Tissues Which Are Distinctly Different from the Actions of SERM. Journal of the Endocrine Society, Volume 3, Issue Supplement_1, April-May 2019. SUN-LB001.
24. Arnal JF et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. Physiol Rev. 2017; 97 (3): 1045–87.
25. Duijkers IJ et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015; 20: 476–89.
26. Adamianni M et al. PNAS. 2014; 111: E283–90.
27. Coelingh Bennink HJ et al. Menopause. 2017; 24 (6): 677–85.
28. Aptler D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomized, dose-finding study (FEESTA). Contraception. 2016; 94 (4): 366–73. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.015.
29. Coelingh Bennink HJ et al. Maturitas. 2016; 91: 93–100.
30. Cretti M5 et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2014; 5: 809.
31. Yullf C et al. Contraception. 2017; 95: 140–7.
32. Doufals J, Klipping C, Duijkers I et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception. 2020; 102 (6): 396–402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32956694.
33. Klipping Ch, Duijkers I, Mavet M et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception. 2021 Jan 9; S0010-7824(21)00002-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428907/
34. Coelingh Bennink HJ et al. Menopause. 2017; 24 (6): 677–85.
35. Caverchi E et al. J Am Heart Assoc. 2018; 7: pii: e008950.
36. Duijkers J, Klipping C, Kinet V et al. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. Contraception. 2021; 103 (6): 386–93.
37. Galliez A, Blacher S, Macquoi E et al. Estetrol Combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Cancer. Cancers. 2021; 13 (10): 2486. DOI: 10.3390/cancers13102486.