

# || DigitalDoctor



## **Эстеретта – новый КОК, соединивший уникальные свойства натурального эстрогена эстетрола и дроспиренона**

Автор материала  
**Р.И. Габидулина**

Материал предназначен для медицинских работников

**№8 / 2022 / РЕПРИНТ**

# Эстеретта – новый КОК, соединивший уникальные свойства натурального эстрогена эстетрола и дроспиренона

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,

д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Что такое эстетрол?

Эстетрол (Е4) — натуральный эстроген человека, имеющий 4 гидроксильные группы. Синтезируется печенью плода из эстрадиола (Е2) и эстриола (Е3), проникает через плаценту. Обнаруживается в материнской крови и моче с девятой недели гестации, достигая максимальных концентраций к родам, и быстро снижается в послеродовом периоде.

## Какова роль эстетрола при беременности?

Физиологическое значение Е4 при беременности неизвестно до настоящего времени. Изучалась его роль как маркера здоровья плода, но корреляции обнаружено не было. Возможно, он защищает мать, особенно ткани молочной железы, от избыточного влияния эстрогенов во время беременности. Возможно, оказывает влияние на развитие мозга плода, поскольку определяется только у человека и некоторых млекопитающих высшего порядка, в то время как у млекопитающих низшего порядка (мыши, крысы, кролики) Е4 не выявлен. У овариэктомированных крыс, получавших Е4, повышалась экспрессия аллопрегнанолона и  $\beta$ -эндорфина, и были индуцированы различные области головного мозга, такие как лобная кора, гиппокамп и гипофиз. Учитывая максимальное нарастание Е4 к моменту родов, он готовит мозг плода к прохождению через родовые пути. Установлено, что Е4 может эффективно снижать маркеры повреждения головного мозга в крови и оказывать антиоксидантное действие.

## В чем отличие эстетрола от всех остальных эстрогенов?

Е4 так же, как эстрадиол, способен связываться с ER $\alpha$  и  $\beta$ , при этом сродство к ER $\alpha$  по сравнению с ER $\beta$  в 5 раз выше. Е4 в сопоставлении с другими эстрогенами имеет низкое сродство к ER (по сравнению с эстрадиолом 6%). Однако это в значительной степени компенсируется его высокой пероральной биодоступностью (80% в отличие от 1% для Е2) и длительным периодом полувыведения, составляющим приблизительно 28 ч (в отличие от 3,6 ч для Е2).

Е4 демонстрирует уникальный двойной механизм действия, отличный от других эстрогенов: активирует ядерные и ингибирует мембранные рецепторы эстрогенов ER $\alpha$ , поэтому Е4 называют первым натуральным эстрогеном с селективной тканевой активностью (Natural Estrogen with Selective Action in Tissues – NEST). Как агонист ядер-

# УНИКАЛЬНЫЙ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭСТЕТРОЛА

## ингибирует мембранные рецепторы эстрогенов ERα



### минимальное влияние на:

- ферменты печени (глобулин, связывающий половые гормоны, цитохром P450)
- гемостаз (белки свертывания крови)



### антиэстрогенное действие на молочные железы



### ограниченное влияние на нормальную или злокачественную пролиферацию клеток молочной железы



## активирует ядерные рецепторы эстрогенов ERα



### ингибирование овуляции



### сильная эстрогенная активность в отношении:

- вагинального эпителия
- эндометрия
- костей
- головного мозга
- кровеносных сосудов

ного ERα, E4 обладает сильной эстрогенной активностью в отношении вагинального эпителия, эндометрия, костей, головного мозга и кровеносных сосудов. Также благодаря ядерным эффектам ингибирует овуляцию за счет снижения уровня фолликулостимулирующего гормона и концентрации лютеинизирующего гормона в плазме. E4 оказывает антиэстрогенное действие на молочные железы и ограниченно влияет на нормальную или злокачественную пролиферацию клеток молочной железы. У женщин с диагностированным раком молочной железы кратковременное воздействие E4 вызвало апоптоз, а не пролиферацию клеток карциномы молочной железы.

E4 оказывает минимальное влияние на ферменты печени и гемостаз, включая выработку печенью глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), белков свертывания крови, поэтому предполагается, что риск венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) будет снижен. Подобное действие также объясняется влиянием E4 на мембранные рецепторы ERα гепатоцитов и сильно отличается от E2 и EE.

В отличие от EE или E2, E4 не ингибирует ферменты цитохрома P450 и, следовательно, не должен влиять на метаболизм других лекарственных препаратов.

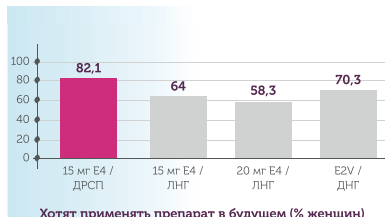
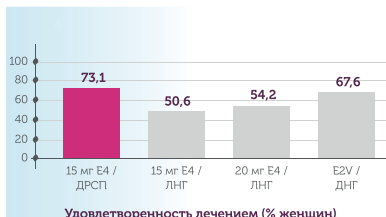
E4 выводится с мочой в виде неактивных конъюгатов, которые не оказывают влияния на желчевыводящую систему и, следовательно, не увеличивает частоту заболеваний печени и желчного пузыря, как это делают классические комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Метаболизм E4 не приводит к образованию активных метаболитов, в том числе канцерогенных.

Уникальные фармакологические свойства и молекулярные механизмы E4 позволяют предположить, что он сможет обеспечить лучшее соотношение польза/риск по сравнению с другими эстрогенами. Это сделало его привлекательным для разработки эффективных и безопасных препаратов, используемых в гормональной терапии.

## Эстеретта:

наилучшее влияние на общее самочувствие и качество жизни



Большая доля женщин были удовлетворены или очень удовлетворены E4/ДРСП 15 мг/3 мг (73,1%) и были готовы использовать его в будущем (82,1%)

Apter D. et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017; 22 (4): 260–67.

### В какой комбинации эстетрол в составе КОК показал наилучшие результаты?

15 мг E4 в сочетании с 3 мг дроспиренона (ДРСП) показал наилучшие результаты. В клинических исследованиях изучались 5, 10, 15, 20 мг E4 в сочетании с 3 мг ДРСП и 150 мг левоноргестрела (ЛНГ). При этом проводилось сравнение этих комбинаций с этинилэстрадиолом (ЕЕ) 20 мкг/ДРСП 3 мг и эстрадиола валератом в сочетании с диеногестом (Е2В/ДНГ). Комбинация E4 15 мг/ДРСП 3 мг ассоциировалась с самой высокой долей удовлетворенности приема КОК, наилучшим контролем цикла (лучше даже по сравнению с эталонным E2В/ДНГ), самым большим числом женщин, потерявших 2 кг и более массы тела, и, соответственно, самой высокой долей женщин, желавших продолжить прием препарата.

### Почему сочетание эстетрола и дроспиренона оказалось оптимальным?

Поскольку E4 является слабым эстрогеном, комбинация с антиандрогенным ДРСП приводит к общей достаточной эстрогенности. ДРСП не блокирует уникальных свойств E4. Будучи производным спиронолактона, ДРСП имеет фармакодинамический профиль, сходный с профилем эндогенного прогестерона. ДРСП имеет ряд преимуществ по сравнению с другими прогестинами, включая благоприятный контроль массы тела (благодаря антиминералокортикоидной и антиандрогенной активности), нейтральное влияние на артериальное давление и уменьшение себореи и акне (благодаря антиандрогенной активности). Комбинация E4 с ЛНГ сопровождалась слишком высокими антиэстрогенными свойствами КОК, что клинически проявлялось снижением эффективности контрацепции, плохим контролем цикла и низкой удовлетворенностью женщин.

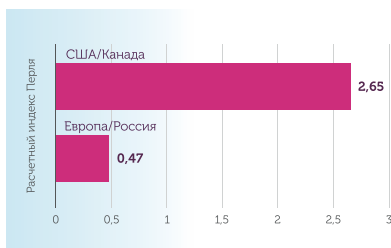
## Высокая эффективность контрацепции Е4 15 мг/ДРСП 3 мг (исходя из индекса Перля)



**многоцентровые открытые исследования** с участием здоровых женщин в возрасте от 16-18 до 35 лет



**прием Е4 15 мг/ДРСП 3 мг** в течение 13 менструальных циклов подряд



Исследования Е4 FREEDOM (ES0001-C301 ЕС/РФ и ES0001-C302 США/Канада).



## Какова эффективность нового КОК Эстеретта?

Эстеретта показала высокую эффективность контрацепции, не меньше, чем другие современные КОК. Расчетный индекс Перля составил 0,47 в исследовании Европе/России (5 беременностей) и 2,65 в исследовании США/Канаде (26 беременностей). Более высокие значения индекса Перля в США типичны и наблюдаются последние несколько десятилетий, что объясняют меньшей приверженностью приему препаратов в исследуемой популяции.

## Каковы переносимость и профиль безопасности Эстеретты?

Клинические исследования продемонстрировали отличную переносимость Эстеретты без неожиданных проблем с безопасностью, о чем свидетельствует низкая частота побочных эффектов. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были метрорагии (4,7%), акне (3,3%), головная боль (3,2%). Профиль НЯ, наблюдаемый в этих исследованиях, соответствовал таковому при использовании других КОК. Из серьезных НЯ были зарегистрированы по 1 случаю ВТЭО и внематочная беременность. Единичный случай венозного тромбоза нижних конечностей произошел у женщины, которая уже до Эстеретты использовала гормональную контрацепцию. Случай ВТЭО разрешился без последствий после отмены КОК и проведения антитромботической терапии.

Эстеретта имеет благоприятный метаболический профиль с ограниченным влиянием на метаболизм липидов (включая минимальное влияние на триглицериды) и толерантность к глюкозе.

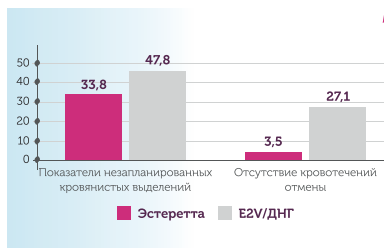
Полученные данные позволяют предположить, что Эстеретта будет оказывать благоприятное влияние на женскую сексуальность. В исследованиях фазы III в Европе/России и США/Канаде более 97% женщин не сообщали о снижении либидо как о НЯ.

# Эстеретта

обеспечивает превосходный контроль цикла

Результаты объединенного анализа 33 815 циклов у 3409 участниц:

- ✓ **87,2–90,4%**  
наблюдались кровотечения отмены
- ✓ **с 27,1% в 1-м цикле до ≤17,5% в 5-м цикле и далее**  
снизилось число незапланированных кровотечений/мажущих выделений
- ✓ **только 3% женщин**  
прекратили участие в исследовании в связи с нежелательными явлениями в виде кровотечений



При сравнении с Е2В/ДНГ Эстеретта показала сходное положительное влияние на женскую сексуальность. Тем не менее необходим реальный клинический опыт, чтобы подтвердить сексуальное благополучие на фоне приема Эстеретты.

Экотоксикологические исследования показали, что использование Эстеретты не оказывает негативного воздействия на окружающую среду.

## Что должен знать доктор о контроле цикла на фоне приема Эстеретты?

Попытки снизить риск ВТЭО за счет снижения дозы ЕЕ менее 15 мкг сопровождались ухудшением контроля цикла и низкой комплаентностью пациенток. Замена ЕЕ на Е2 также привела к увеличению частоты аменореи и незапланированных кровотечений. Это является следствием превращения Е2 в эндометрии в эстрон под действием 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, которая индуцируется под влиянием прогестинов, входящих в состав КОК. Е4 не подвергается подобному метаболизму, поэтому стабилизирует эндометрий и обеспечивает профиль кровотечения/мажущих выделений, эквивалентный таковому у лучших КОК, содержащих ЕЕ.

Эстеретта обеспечивает превосходный контроль цикла, характеризующийся регулярными кровотечениями отмены и минимальной частотой межменструальных кровянистых выделений, которые обычно не требуют использования средств санитарной защиты. В объединенном анализе 33 815 циклов у 3409 участниц кровотечения отмены наблюдались у 87,2–90,4% женщин со средней продолжительностью 4–5 дней. Незапланированные кровотечения/мажущие выделения снизились с 27,1% в цикле 1 на ≤17,5% в цикле 5 и далее. Лишь 3% женщин прекратили участие в исследовании в связи с НЯ в виде кровотечения.

При сравнении с Е2В/ДНГ к 6-му циклу самые низкие показатели незапланированных кровянистых выделений (33,8%) и отсутствие кровотечения отмены (3,5%) были минимальными в группе женщин, принимавших Эстеретту (против 47,8% и 27,1% соответственно в группе Е2В/ДНГ).

## **Как влияет Эстеретта на гемостаз и насколько высок риск ВТЭО?**

ВТЭО – наиболее опасное осложнение, которое может развиваться при приеме КОК. Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) кроме клинической оценки потенциального риска тромбозов при разработке новых КОК рекомендовано определение печеночных маркеров эстрогенности и маркеров гемостаза. Биомаркером, который лучше всего отражает эстрогенность, является ГСПГ.

Результаты исследований показали, что Эстеретта оказывает минимальное влияние на уровни ГСПГ, ангиотензиногена, меньшее влияние на свертывающую и фибринолитическую системы по сравнению с ЕЕ/ЛНГ или ЕЕ/ДРСП и, соответственно, может с меньшей вероятностью вызвать ВТЭО. Из более чем 3400 женщин, принимавших новый КОК, зарегистрирован 1 случай тромбоза. Расчетный риск ВТЭО для Эстеретты составил 6 на 10 000 женщин, что можно считать низким риском. Для сравнения, частота ВТЭО по данным исследования INAS-SCORE при использовании Е2В/ДНГ составила 7,2 на 10 000 женщин-лет, ЕЕ/ЛНГ – 9,9 на 10 000 и 3,5 на 10 000 у женщин, не принимавших КОК. Вместе с тем, необходимы крупные пострегистрационные исследования для более точного определения частоты ВТЭО у женщин, принимающих Эстеретту.

## **Как можно охарактеризовать Эстеретту по результатам проведенных клинических исследований?**

Эстеретта – новый КОК, содержащий 15 мг Е4 и 3 мг ДРСП, который в режиме 24/4 обеспечивает высокую эффективность контрацепции с отличным контролем цикла, высокий уровень удовлетворенности женщин, а также хорошую переносимость, эквивалентные лучшим КОК, но со значительно улучшенным профилем безопасности. Новый КОК продемонстрировал минимальное влияние на функцию печени, показатели гемостаза, имеет благоприятный метаболический профиль с ограниченным влиянием на метаболизм липидов и толерантность к глюкозе. Женщины отметили благоприятное влияние Эстеретты на самочувствие и контроль массы тела.



**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ,  
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА**





# ПОВЫШАЙ КЛАСС!

гормональной контрацепции



Реклама

**Эстеретта®** – оригинальный гормональный контрацептив с натуральным селективным эстрогеном и дроспиреноном

- Контрацептивная эффективность 99,6%\*\* и восстановление овуляции в первом цикле у 97% женщин\*
- Оптимальный контроль цикла\*
- Минимальное влияние на прокоагуляционную активность\*
- Не влияет на липидный профиль и углеводный обмен\*

\* Общая характеристика лекарственного препарата

\*\* Индекс Перля 0,23

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

 **эстеретта®**