



СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭСТЕТРОЛА – НОВОГО ЭСТРОГЕННОГО КОМПОНЕНТА В СОСТАВЕ КОК

Автор материала
Юлия Алексеевна Колода, врач акушер-гинеколог, репродуктолог,
медицинский директор ООО Центр Репродукции «Линия жизни»,
канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии РМАНПО.

В 2021 году

EMA и FDA одобрили появление инновационного орального контрацептива с первым селективным эстрогеном эстетролом (E4) и дроспиреноном.

В России препарат выпускается под название ЭСТЕРЕТТА

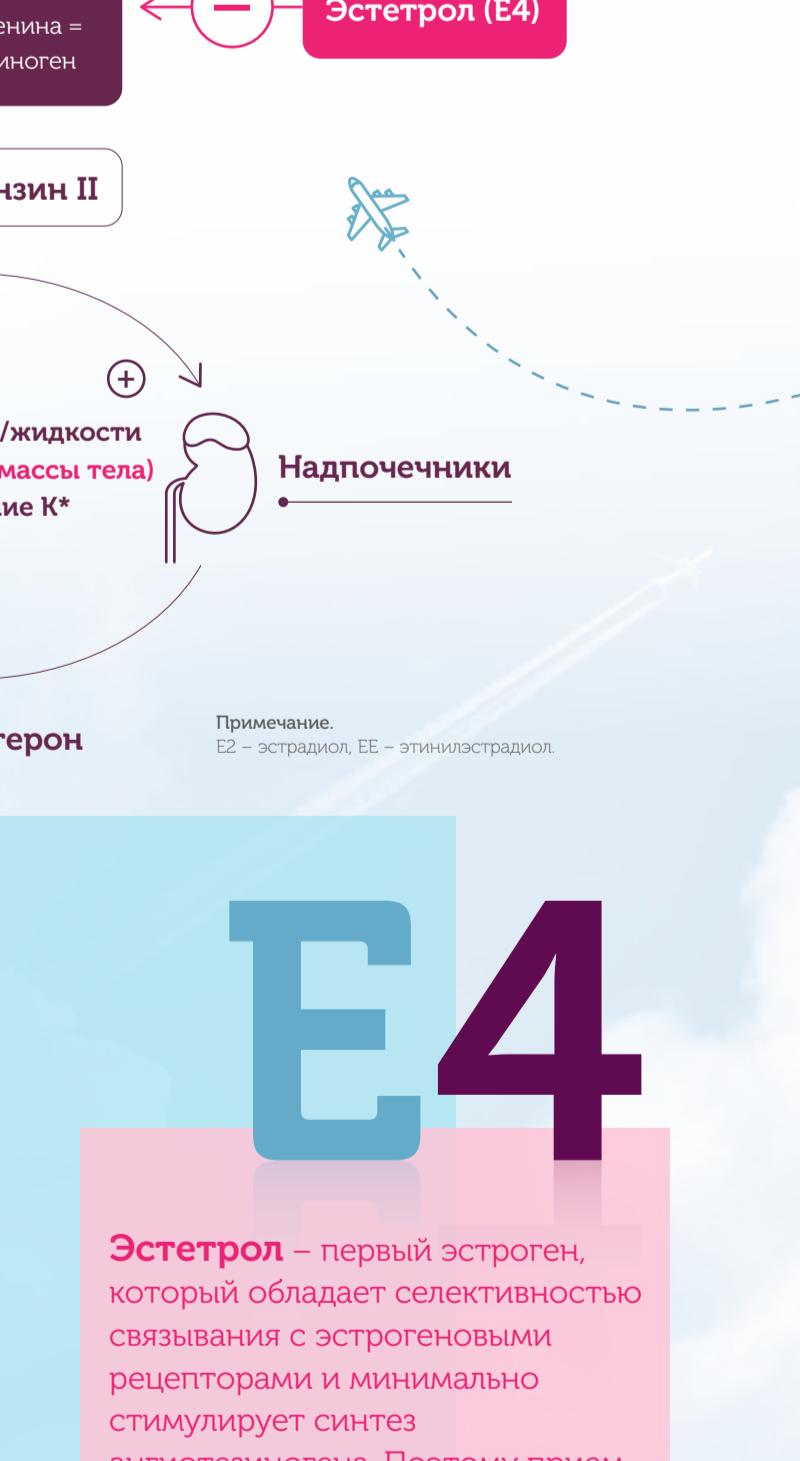
Эстеретта

Комбинация Е4/ДРСП



- контрацептивная надежность:** способствует эффективному подавлению овуляции и роста фолликулов⁵
- восстановление овуляции** к концу первого цикла после отмены приема у 97% женщин⁵
- минимальные изменения маркеров гемостаза¹**
- высокая пероральная биодоступность** эстрогенного компонента (70–90%)³ и отсутствие связи с ГСПС позволяют лучше контролировать менструальный цикл^{1,2,4}
- более безопасный профиль** с точки зрения риска рака молочной железы⁶

ВАЖНЫЙ ВОПРОС: как Эстеретта влияет на состояние сердечно-сосудистой системы?



Данные доказательной медицины

E4

Эстетрол

- нативный эстроген с избирательным действием в тканях⁷
- индуцирует эндотелий-зависимую вазодилатацию⁷
- способствует предотвращению развития атеросклероза⁷
- оказывает минимальное влияние на уровень ангиотензиногена¹²

ДРСП

Дроспиренон

- обладает антиминералокортикоидным действием и препятствует задержке жидкости в организме⁸
- не оказывает значительного влияния на артериальное давление у женщин с нормальными показателями АД и способствует небольшому снижению у пациенток с повышенными цифрами⁸
- не изменяет параметры ЭКГ⁸

Комбинация Е4/ДРСП оказывает минимальное влияние на метаболизм триглицеридов¹¹

Триглицериды

Е4 15 мг/ДРСП 3 мг
ЭЭ 30 мкг/ЛНГ 150 мкг
ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг

Комбинация Е4/ДРСП оказывает минимальное влияние на ангиотензиноген¹²

Ангиотензиноген

5 мг Е4/ДРСП
10 мг Е4/ДРСП
ЭЭ/ДРСП

Примечание. E2 – эстрадиол, ЕЕ – этинилэстрадиол.

Эзогенные эстрогены стимулируют выработку ангиотензиногена¹⁴

увеличение уровня ренина и ангиотензина II

стимулирование выработки альдостерона в коре надпочечников

задержка натрия и воды, потеря калия

незначительное повышение АД, напряжение и болезненность молочных желез и увеличение массы тела у чувствительных женщин

Эстетрол – первый эстроген, который обладает селективностью связывания с эстрогеновыми рецепторами и минимально стимулирует синтез ангиотензиногена. Поэтому прием Эстеретты не приводит к задержке жидкости и возникновению связанных с этим побочных эффектов (отеки, повышение АД и др.)^{7,12,16}

Наиболее часто наблюдалась клинически значимая задержка жидкости (отеки), что может быть связано с действием дроспиренона.

Не наблюдалось клинически значимых изменений:

- ЧСС, систолического и диастолического АД
- проводимости сердца, показателей ЭКГ, интервалов QTcF, PR, QRS и морфологии зубца T^{9,10}

Имеются противопоказания, необходима консультация специалиста

Бюро – Европейское медицинское агентство, FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Литература
1. Klippen C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drosperone on hemostasis parameters. Contraception. 2020; 102 (6): 396–402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015. Pubmed: 32956694

2. Klippen C, Duijkers I, Mavet M, et al. Endocrine and metabolic effects of a oral contraceptive containing estetrol and drosperone. Contraception. 2021 Jan 9; S0010-7824(21)00002-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428907/

3. Ruzzoli F, Fideicchi T, Monti Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. J Clin Med. 2021; 10 (23): 3625. DOI: 10.3390/cm1023625. PMID: 34884326; PMCID: PMC8658652

4. Aptek D, Zimmerman M, Duijkers I, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II randomised dose-finding study (ESTESTA). Contraception. 2016; 94 (4): 366–73. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.015

5. Duijkers I, Klippen C, Kinet J, et al. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drosperone on ovarian function. Contraception. 2021; 103 (6): 386–93.

6. Gallego A, Bias Da Silva I, Wieder V, et al. Estetrol and Marnier Card: Friends or Foes? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2021; 26 (3): 297–308. DOI: 10.1007/s10311-021-09497-0. Pubmed: 34463368; PMCID: PMC86586418

7. Roudart JM, et al. Unique Vascular Effects of Estetrol, a Natural Fetal Estrogen with Specific Actions in Brain, Heart and Vessels. ECSE Series: Springer. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11255-1_12

8. Palacios S, Coll E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing estetrol and drosperone alone in a 24/4 regime. BMC Women's Health. 2020; 20:128. DOI: 10.1186/s12889-020-0120-9

9. Data on file. Clinical Study Report MIT-Es0001-C106. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel, single center study to investigate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and QTc concentration-effect modelling of estetrol (E4) in combination with drosperone (DRSP) after single and multiple dosing in healthy women. Document date: 09 June 2017 [Final]. Офиц. ОКИ МДК: E0001-C106, октябрь 2017 г.

10. Data on file. Clinical Study Report MIT-Es0001-C106 A phase 1, randomized double-blind, multiple-dose, parallel group with a nested crossover design study to investigate the effects of therapeutic and supratherapeutic concentrations of estetrol (E4) in combination with drosperone (DRSP) on the heart rate-coupling (HRc) interval (QTc) in healthy women. Document date: 07.2018 [Phase 2, C201]. Неопубликованные данные ОКИ МДК: E0001-C106, октябрь 2018 г.

11. Klippen C, Duijkers I, Mavet M, Casabots C, Basurto A, Jost J, Fidicchi T, Foilari JM. Endocrine and metabolic effects of a oral contraceptive containing estetrol and drosperone. Contraception. 2017; 95(2):140-147. PMID: 28309514; PMC5564618

12. Tarasova – M. 2005 – № 17.

13. Твердикова, А. А., Гависова, Л. И. Эстеретта – надежная контрацепция и неконtraceptive эффекты. РМЖ. Мать и дитя – Т. 202 – Т. 20 – № 1 – С. 1–5.

14. Прикладная, О. Ст. Язлова. Фармакологические и клинические аспекты менопаузальной сексомимикации. Информационно-образовательное руководство. 2016.

Имеются противопоказания, необходима консультация специалиста

Бюро – Европейское медицинское агентство, FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Литература
1. Duijkers C, Klippen C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drosperone on hemostasis parameters. Contraception. 2020; 102 (6): 396–402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015. Pubmed: 32956694

2. Klippen C, Duijkers I, Mavet M, et al. Endocrine and metabolic effects of a oral contraceptive containing estetrol and drosperone. Contraception. 2021 Jan 9; S0010-7824(21)00002-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428907/

3. Ruzzoli F, Fideicchi T, Monti Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. J Clin Med. 2021; 10 (23): 3625. DOI: 10.3390/cm1023625. PMID: 34884326; PMCID: PMC8658652

4. Aptek D, Zimmerman M, Duijkers I, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II randomised dose-finding study (ESTESTA). Contraception. 2016; 94 (4): 366–73. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.015

5. Duijkers I, Klippen C, Kinet J, et al. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drosperone on ovarian function. Contraception. 2021; 103 (6): 386–93.

6. Gallego A, Bias Da Silva I, Wieder V, et al. Estetrol and Marnier Card: Friends or Foes? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2021; 26 (3): 297–308. DOI: 10.1007/s10311-021-09497-0. Pubmed: 34463368; PMCID: PMC86586418

7. Roudart JM, et al. Unique Vascular Effects of Estetrol, a Natural Fetal Estrogen with Specific Actions in Brain, Heart and Vessels. ECSE Series: Springer. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11255-1_12

8. Palacios S, Coll E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing estetrol and drosperone (DRSP). Contraception. 2020; 102 (6): 396–402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015. Pubmed: 32956694; PMCID: PMC8658652

9. Data on file. Clinical Study Report MIT-Es0001-C106. A phase 1, randomized double-blind, multiple-dose, parallel group with a nested crossover design study to investigate the effects of therapeutic and supratherapeutic concentrations of estetrol (E4) in combination with drosperone (DRSP) after single and multiple dosing in healthy women. Document date: 09 June 2017 [Final]. Офиц. ОКИ МДК: E0001-C106, октябрь 2017 г.

10. Data on file. Clinical Study Report MIT-Es0001-C106 A phase 1, randomized double-blind, multiple-dose, parallel group with a nested crossover design study to investigate the effects of therapeutic and supratherapeutic concentrations of estetrol (E4) in combination with drosperone (DRSP) after single and multiple dosing in healthy women. Document date: 07.2018 [Phase 2, C201]. Неопубликованные данные ОКИ МДК: E0001-C106, октябрь 2018 г.

11. Klippen C, Duijkers I, Mavet M, Casabots C, Basurto A, Jost J, Fidicchi T, Foilari JM. Endocrine and metabolic effects of a oral contraceptive containing estetrol and drosperone. Contraception. 2017; 95(2):140-147. PMID: 28309514; PMC5564618

12. Klippen C, Duijkers I, Mavet M, et al. Endocrine and metabolic effects of a oral contraceptive containing estetrol and drosperone. Contraception. 2021 Jan 9; S0010-7824(21)00002-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428907/

13. Твердикова, А. А., Гависова, Л. И. Эстеретта – надежная контрацепция и неконtraceptive эффекты. РМЖ. Мать и дитя – Т. 202 – Т. 20 – № 1 – С. 1–5.

14. Прикладная, О. Ст. Язлова. Фармакологические и клинические аспекты менопаузальной сексомимикации. Информационно-образовательное руководство. 2016.

Имеются противопоказания, необходима консультация специалиста

Бюро – Европейское медицинское агентство, FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Литература
1. Duijkers C, Klippen C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drosperone on hemostasis parameters. Contraception. 2020; 102 (6): 396–402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015. Pubmed: 32956694

2. Klippen C, Duijkers I, Mavet M, et al. Endocrine and metabolic effects of a oral contraceptive containing estetrol and drosperone. Contraception. 2021 Jan 9; S0010-7824(21)00002-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428907/

3. Ruzzoli F, Fideicchi T, Monti Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. J Clin Med. 2021; 10 (23): 3625. DOI: 10.3390/cm1023625. PMID: 34884326; PMCID: PMC8658652

4. Aptek D, Zimmerman M, Duijkers I, et al. Bleeding pattern