

Естетрол (Е4) — естроген без компромісів

Г. І. Резніченко

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

Резюме

Естрогенний компонент є основним фактором ризику розвитку небажаних явищ під час застосування комбінованих пероральних контрацептивів (КПК). З естрадіолом можуть бути пов'язані наступні ефекти в організмі: затримка рідини, вплив на гемостаз, рівні ліпідів, вуглеводів, загального та розрахункового вільного кортизолу, тестостерону (за рахунок підвищення в печінці синтезу транспортних білків цих гормонів). Поява нового естрогену — естетролу в складі КПК є інноваційним рішенням як для лікарів, так і жінок. Естетрол (Е4) — єдиний природний, нативний, селективний естроген зі специфічною агоністичною або антагоністичною активністю в тканинах за рахунок особливої взаємодії, переважно з ядерними естрогеновими рецепторами, ніж з мембранними. Коли Естетрол (Е4) потрапляє в організм, його ефекти реалізуються без метаболізму в печінці через систему цитохрому Р450, завдяки цьому не спостерігається утворення «активних» метаболітів, які збільшують проліферацію, і не відбувається негативного впливу на геном. Естетрол (Е4) не чинить впливу на синтез в печінці транспортних білків кортизолу, тестостерону, С-реактивного білка, альдостерону, тому має місце нейтральний вплив на вагу, артеріальний тиск, лібідо та реологічні властивості крові. Фармакологічні властивості Естетролу роблять його корисним лікарським засобом (Дровеліс) для гормональної терапії та контрацепції.

Ключові слова: Дровеліс, комбінована пероральна контрацепція, гормональна контрацепція, естетрол, NEST, E4, молочна залоза, тромборизици, метаболізм гормонів, венозний тромбоемболізм.

ESTETROL (E4) IS AN ESTROGEN WITHOUT COMPROMISE

G. I. Reznichenko

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia

Resume

The estrogenic component is the main risk factor for the development of adverse events during the use of combined oral contraceptives (COC). The following effects in the body may be associated with estradiol: fluid retention, effect on hemostasis, levels of lipids, carbohydrates, total and estimated free cortisol, testosterone (due to increased synthesis of transport proteins of these hormones in the liver). The appearance of a new estrogen — estetrol as part of PDA is an innovative solution for both doctors and women. Estetrol (E4) is the only natural, native, selective estrogen with specific agonistic or antagonistic activity in tissues due to special interaction mainly with nuclear estrogen receptors than with membrane ones. When Estetrol (E4) enters the body, its effects are realized without metabolism in the liver through the cytochrome P450 system, thanks to which there is no formation of “active” metabolites that increase proliferation, and there is no negative effect on the genome. Estetrol (E4) does not affect the synthesis in the liver of the transport proteins of cortisol, testosterone, C-reactive protein, aldosterone, so it has a neutral effect on weight, blood pressure, libido and blood rheological properties. The pharmacological properties of Estetrol make it a useful drug (Drovelis) for hormonal therapy and contraception.

Key words: Drovelis, combined oral contraceptives, hormonal contraception, estetrol, NEST, E4, mammary gland, thromborisks, hormone metabolism, venous thromboembolism.

Гормональна контрацепція — це найпопулярніший метод попередження настання вагітності у світі. Нині прийшов час змін і появи інноваційних рішень в розвитку гормональної контрацепції. Сучасні комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) чинять не тільки контрацептивну і профілактичну, а й лікувальну дію. КПК постійно вдосконалюють: знижується доза естрогенів і прогестинів, змінюються режим дозування та форми випуску, синтезуються та використовуються селективні прогестини, відбувається заміна синтетичних естрогенів натуральними. Сучасні КПК мають бути

не тільки ефективними засобами попередження настання вагітності (індекс Перля), а й бути безпечними [Gemzell-Danielsson K. et al., 2022]. КПК зробили революцію в житті жінок, забезпечивши їм відчуття свободи і розширення можливостей, дали змогу позбутися від страхів, пов'язаних із настанням небажаної вагітності. На жаль, залишились питання і страхи, які пов'язані саме з гормональною складовою КПК (збільшення ваги, зниження лібідо, себорея/акне, ризик венозного тромбоемболізму — ВТЕ). Лікарі також стурбовані ризиком ВТЕ, особливо у жінок, які починають

прийом КПК в період, коли цей ризик є найвищим. Тим часом жінки все частіше висловлюють прихильність до використання «безпечних та натуральних» засобів, які асоціюються з меншою кількістю побічних ефектів і небажаних явищ. Жінки очікують від КПК меншого впливу на організм і щоб гормональні складові більшою мірою відповідали гормонам, які синтезуються в організмі. Тому лікарі й жінки очікують більше інновацій в питанні розвитку КПК, щоб забезпечити більшу гармонію та зменшити негативний вплив на організм — контрацепцію без компромісів.



Естрогенний компонент є основним фактором ризику розвитку небажаних явищ під час застосування КПК. За хімічною структурою (кількість –ОН груп) естрогенів виділяють: E1 — естрон, E2 — естрадіол, E3 — естріол, E4 — естетрол. Естрон (E1) — основний тип естрогену, присутній в організмі після менопаузи, що виробляється переважно в жировій тканині. Естрадіол (E2) — найсильніший естроген, що виробляється в переважній кількості яєчниками і присутній в організмі до настання менопаузи. Естріол (E3) та естетрол (E4) — естрогени, які присутні в організмі під час вагітності. За хімічною структурою препарати естрогенів поділяють на стероїдні (природні гормони та їх похідні): етинілестрадіол, естрон, естрадіол, естріол, естрон, естетрол; естрогени кон'юговані та сполучені нестероїдною структурою (синтетичні препарати): гексестрол, диместрол. Більшість естрогенів під час перорального застосування піддаються активному метаболізму в печінці (феномен «першого проходження крізь печінку»), в кишечнику і лише після цього потрапляють до системи кровообігу для реалізації своєї біологічної дії. При цьому в печінці відбувається стимуляція синтезу низки протеїнів, таких як: транспортні білки гормонів; білки, що беруть участь у регуляції гемостазу; субстрати ренину. Після того, як естрогени потрапляють в загальний кровообіг відбувається вторинна взаємодія з печінкою з відповідною біотрансформацією гормонів. Після прийому естрогенів у загальному кровотоці визначаються як естрогени так і їх метаболіти, що цікаво E1 та E2 можуть перетворюватись один в одного. Процес подальшого перетворення (детоксикації) E1 та E2 відбувається у два етапи з утворенням 3-х метаболітів: 2-ОН, 16-ОН, 4-ОН естрогенів. Ці три метаболіти чинять різні впливи на організми (матка, молочні залози тощо). Так, 2-ОН — естроген, який утворюється в печінці з E2 або E1, має слабку естрогенну проліферативну дію. 16-ОН естрон має вищу активність в порівнянні з 2-ОН естрогенами. Саме тому надлишок метаболіту 16-ОН естрону пояснює стан гіперестрогенії, яка може спостерігатися при нормальному рівні естрадіолу в крові (за рахунок домінування 16-ОН естрону над 2-ОН естрогенами). Саме це домінування і пояснює розвиток гіперпластичних естрогензалежних станів з боку матки, яєчників, молочної залози. 4-ОН естрогени хоча й мають низьку активність (приблизно 79 % активності естрадіолу), проте чинять генотоксичну дію (ушкодження

ДНК за рахунок точкових мутацій і заміни пуринового нуклеотиду з ДНК на інший), що викликає ракове переродження клітин. 4-ОН естрогени можуть ініціювати процеси ракової трансформації тканини молочної залози. Ще одна неприємність в метаболізмі E1 та E2 полягає в тому, що генотоксичний вплив можуть чинити ще й семіквінони, які утворюються при деактивації і виведенні 2-ОН і 4-ОН естрогенів (метаболітів E1 та E2) [Muti P. et al., 2000; Rogan E. G. et al., 2003]. Таким чином, саме здатність перетворюватись E2 й E1 один на одного, а також їх метаболізм в печінці до активних метаболітів 4-ОН, 16-ОН естрогенів, утворення семіквінонів — є поясненням канцерогенних і проліферативних змін в органах-мішенях за рахунок високої проліферативної і генотоксичної дії. Окрім того, з E2 можуть бути пов'язані наступні ефекти в організмі: затримка рідини, вплив на гемостаз, рівні ліпідів, вуглеводів, загального та розрахункового вільного кортизолу, тестостерону (за рахунок підвищення в печінці синтезу транспортних білків цих гормонів).

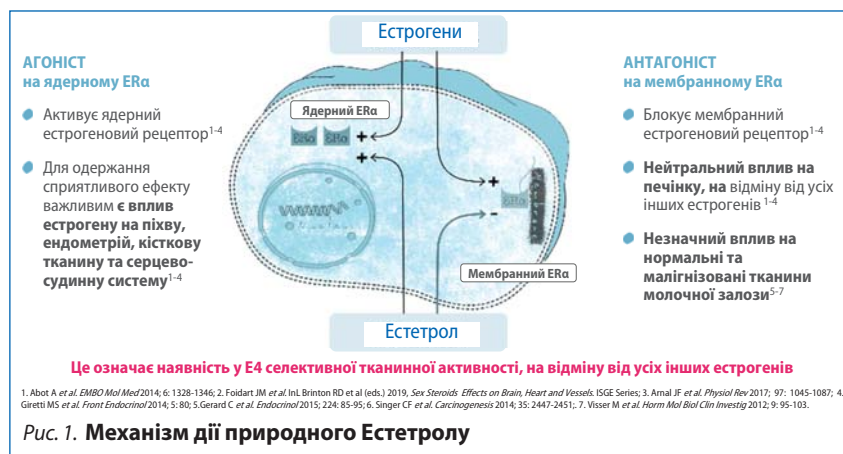
Поява нового естрогену — естетролу (E4) у складі КПК є інноваційним рішенням, як для лікарів, так і жінок. Наявність КПК з різними прогестинами у їхньому складі дозволяє вирішувати різноманітні клінічні задачі. Зокрема, дезогестрел (Регулон) краще застосовувати для регуляції менструального циклу, при аномальних маткових кровотечах, як хронічних (продовжуваний режим), так і гострих (в режимі гормонального гемостазу); хлормадінону ацетат (Белара) — при синдромі полікістозних яєчників, гіпеарандрогеніях, враховуючи антиандрогенний, метаболічний і тромботично-нейтральний ефекти і відсутність антимінералокортикоїдного впливу, що забезпечує достатнє зволоження шкіри і гарний профіль безпеки.

Поява Естетролу E4 у складі КПК розширює можливості і задовільняє очікування від планової контрацепції на тривалий термін — контрацепції без компромісів.

Естетрол (E4) — єдиний природний, нативний, селективний естроген. «Природний» — естроген на основі лікарської рослинної сировини без допоміжних синтетичних речовин (genuine [native] herbal preparation). «Нативний» — тому що Естетрол (E4) виробляється в організмі під час вагітності, починаючи з дев'ятого тижня гестації і нетривалий час після пологів. У пізньому післяпологовому періоді естетрол (E4) у крові жінки не визначається.

Естетрол (E4) чинить унікальну дію, яка відрізняє його від інших естрогенів і від селективних модулаторів естрогенових рецепторів (SERM). Природний естроген Естетрол (E4) відкрив клас нових естрогенів із селективною активністю в тканинах (NEST) з унікальним подвійним впливом на естрогенові рецептори (рис. 1), а саме агоністичним або антагоністичним. Це відбувається за рахунок різного впливу на мембранні й ядерні естрогенові рецептори. На відміну від SERM (їх дія переважно реалізується через мембранні естрогенові рецептори, а не через ядерні) та інших естрогенів, Естетрол (E4) активує ядерні α -естрогенові рецептори (nER α), але при цьому є антагоністом мембранних естрогенових рецепторів (mER α). Естетрол (E4) зв'язується з рецепторами естрогену альфа і бета з низькою або помірною спорідненістю, віддаючи перевагу альфа естрогеновими рецепторам [Жук С. І., 2023].

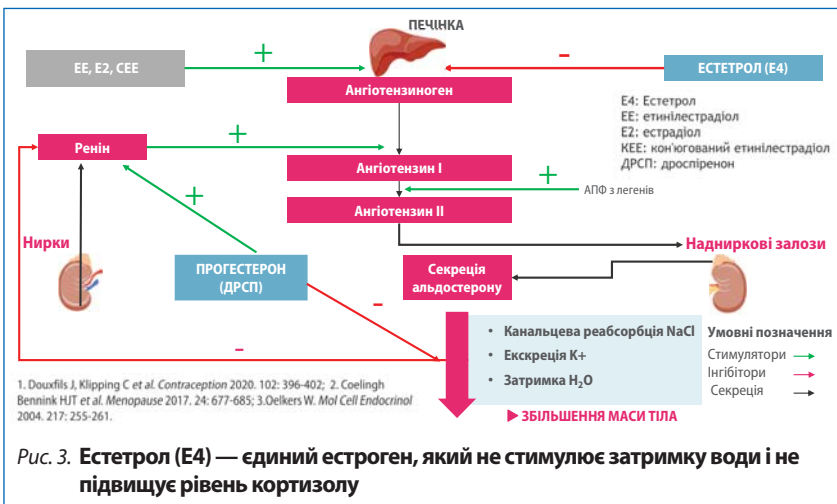
Таким чином, Естетрол (E4) — перший і єдиний нині природний естроген з унікальною селективною дією — NEST (NATIVE Estrogen with





Таблиця. Відмінності Естетролу (Е4) від наявних естрогенів у складі КПК

Показник	Естетрол (Е4)	Естрадіол (Е2)	Етинілестрадіол (ЕЕ)
Пероральний контрацептив (ПК)	ПК з Е4/ дроспіреноном	ПК з естрадіолом	ПК з ЕЕ
Вид	Природний естроген	Природний естроген	Синтетичний естроген
Кінцевий період напіввиведення, год.	24–32	3,6 +/- 1,5	13–27
Оральна абсорбція та тканинна біодоступність	~ 70 %	~ 1 %	~ 40 %
Печінковий метаболізм	Мінімальний	Високий первинний метаболізм	Високий первинний метаболізм
Інгібування ферменту CYP450	Мінімальний	Так	Так
Активні метаболіти	Відсутні	Так	Так



Selective Tissue-activity). Англійське визначення «NATIVE» та «Selective Tissue activity» найбільш точно передають фармакологічну і клінічну унікальність естетролу (Е4): «природний, якому притаманна «селективна тканинна активність» [Суханова А. А., 2023] (рис. 2). Естетрол входить до складу комбінованого перорального контрацептиву Дровеліс.

Естетрол має унікальні фармакологічні властивості завдяки:

- особливостям формули (наявність 4-х гідроксильних груп, на відміну від естрадіолу, має 2 групи OH і естрон з 1 групою OH);
- відсутності метаболізму в печінці з утворенням активних метаболітів 4-OH, 16 OH і семіквінонів;
- Е4 взаємодіє переважно з ядерними α-естрогеновими рецепторами (nERα) і антагоністом до мембранних естрогенових рецепторів;
- селективній тканинній активності — NEST;

- відсутності взаємодії з білками плазми крові, які беруть участь в зв'язуванні і транспорті статевих гормонів.

Фармакокінетика естетролу (Е4) прогнозована і не залежить від інших препаратів (тому що відсутня взаємодія в печінці з системою цитохрому Р450), що прогнозує потенційно нижчі ризики медикаментозних взаємодій та медикаментозного ураження печінки (табл.).

Естетрол (Е4) має потенційно сприятливий профіль щодо ліпідного, вуглеводного і білкового обміну, чинить менш виражений вплив на рівень тригліцеридів порівняно з етинілестрадіолом [Суханова А. А., 2023].

Естетрол (Е4) не має метаболітів і вторинних реакцій перетворень в печінці (без перетворень Е1 в Е2 і утворення 2-ОН, 16-ОН, 4-ОН естрогенів та семіквінонів).

Затримка рідини зазвичай асоційована з Е2 і є менш очікуваною при застосуванні естетролу (Е4) [Gerard C., 2022] через обмежений вплив Е4 на ангіотензиноген, що пояснює обмежені зміни ваги та артеріального тиску (рис. 3).

Естетрол (Е4) не підвищує рівень як ангіотензину, так і С-реактивного білка, що важливо для захисних ефектів впливу на серцево-судинну систему.

Естетрол (Е4) не підвищує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і не сприяє підвищенню рівня кортикоїд-зв'язуючих білків [Caruso S. et al., 2017].

Обмежений вплив естетролу (Е4) на рівень загального та розрахованого вільного кортизолу [Pastor Z. et al., 2013] і тестостерону може сприяти нейтральному впливу на масу тіла, артеріальний тиск і лібідо [Klipping et al., 2021] (рис. 3). Це важливо, коли КПК призначають саме з метою забезпечення контрацепції протягом тривалого періоду — контрацепції без компромісів. [Gemzell-Danielson K. et al., 2022; Chen M. et al., 2022].

Екскреція естетролу (Е4) із сечею і відсутність кишково-печінкової рециркуляції, а також перетворювань в печінці сприяє потенційно меншим ризикам захворювання жовчного міхура, печінки і впливу на реологічні властивості крові (очікуваний низький ризик ВТЕ) (рис. 4, 5).

Висновки

Естетрол (Е4) — «естроген без компромісів», — єдиний і перший природний, нативний, селективний естроген зі специфічною агоністичною або антагоністичною активністю в тканинах (NEST) за рахунок особливої взаємодії, а саме переважно з ядерними естрогеновими рецепторами ніж з мембранними. Естетрол (Е4) — нативний, тому що в організмі виробляється саме в такому вигляді, має виключно ембріональне походження під час вагітності та потрапляє в материнський кровообіг через плаценту. Його концентрація в материнській плазмі людини збільшується під час гестації, досягаючи максимуму до кінця вагітності.

Наразі фізіологічна функція Е4 під час вагітності невідома, втім існують припущення, що він чинить захисну дію на органи-мішені (особливо молочну залозу) від надмірної проліферації і спонтанних мутацій на фоні високих концентрацій гормонів, факторів росту в крові під час вагітності, що потребує подальшого вивчення. Е4 має унікальні фармакологічні характеристики, які відрізняють його від інших естрогенів. Коли Естетрол (Е4) потрапляє в організм, його ефекти відбуваються без метаболізму в печінці і взаємодії з системою цитохрома Р450. Тому не спостерігається утворення «активних» метаболітів, які збільшують проліферацію, і не відбувається негативного впливу на геном.

Естетрол (Е4) не чинить впливу на синтез в печінці транспортних білків кортизолу і тестостерону, на синтез С-реактивного білка, альдостерону, тому відмічається нейтральний вплив на вагу, артеріальний тиск, лібідіо та реологічні властивості крові (рис. 5, 6).

Фармакологічні властивості естетролу (Е4) роблять його корисним лікарським засобом для гормональної терапії та контрацепції (Дровеліс). Щороку будуть з'являтися нові результати досліджень з вивчення різних ефектів при тривалому застосуванні Е4 та Е4-вмісних препаратів, щоб підтвердити високий профіль їх безпеки.

Надійшла: 14.02.2024

Відомості про автора

Галина Іванівна Резніченко, д. мед. н., проф. кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Заслужений лікар України, Голова Запорізького осередку Асоціації акушерів-гінекологів України

Адреса: 69015, м. Запоріжжя, вул. Дудикіна, 9 (Пологовий будинок № 4)

E-mail: reznichenkog17@gmail.com



Рис. 4. Лабораторні показники на фоні естетролу (Е4)

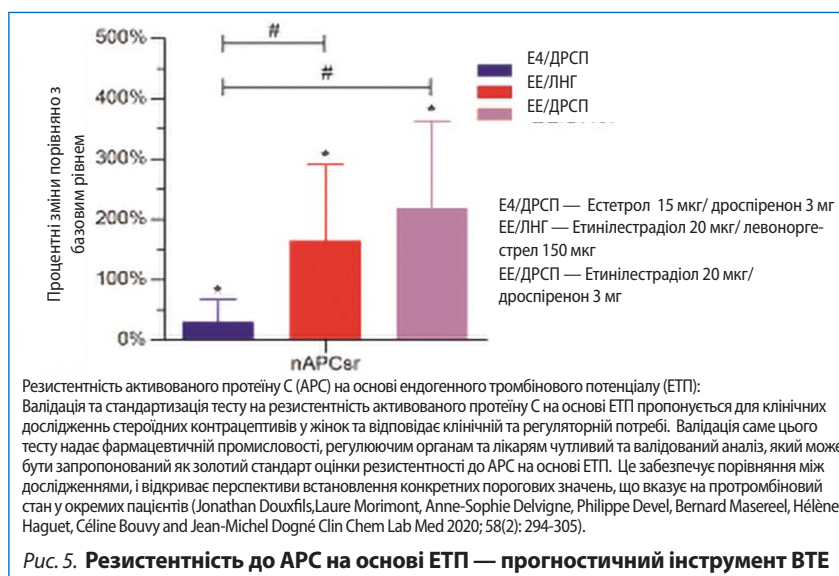


Рис. 5. Резистентність до APC на основі ЕТП — прогностичний інструмент ВТЕ

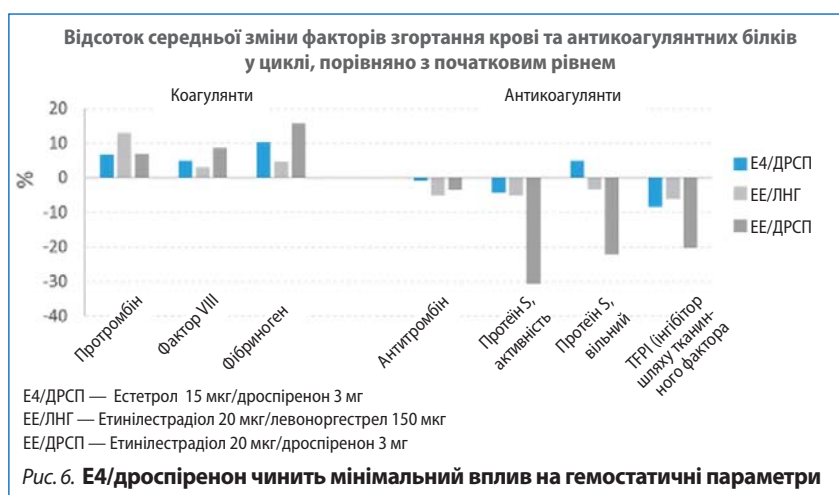


Рис. 6. Е4/дроспіренон чинить мінімальний вплив на гемостатичні параметри

