



Контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон, как препарат выбора для пациенток с масталгией

М.Р. Оразов✉, В.В. Ермаков

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉omekan@mail.ru

Аннотация

Проблема масталгии широко распространена: до 70% женщин отмечают регулярные или эпизодические боли в молочной железе. Роль доброкачественной дисплазии молочных желез в возникновении данных жалоб отмечена лишь в 10–30% случаев, в то время как у большей части женщин масталгия является проявлением предменструального синдрома, вызванным чрезмерной задержкой воды в организме. В качестве терапии для таких пациенток оптимальным решением будет назначение нового комбинированного орального контрацептива, содержащего 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона. Уникальность этой комбинации в данной ситуации заключается в выраженном антиминералокортикоидном действии дроспиренона, подкрепленном высоким профилем безопасности эстетрола, в том числе снижении риска развития рака молочной железы по сравнению с прочими комбинированными оральными контрацептивами.

Ключевые слова: эстетрол, дроспиренон, гормональная контрацепция, масталгия, мастодиния.

Для цитирования: Оразов М.Р., Ермаков В.В. Контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон, как препарат выбора для пациенток с масталгией. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 56–59. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00224

The estetrol-drospirenone-containing contraceptive as a drug of choice for patients with mastalgia

Mekan R. Orazov✉, Vasilii V. Ermakov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉omekan@mail.ru

Abstract

The problem of mastalgia is widespread: up to 70% of women report regular or episodic pain in the mammary gland. The role of benign breast disease in the occurrence of these complaints was noted only in 10–30% of cases, while in most women mastalgia is a manifestation of premenstrual syndrome caused by excessive water retention in the body. As a therapy for such patients, the optimal solution would be to prescribe a new combined oral contraceptive containing 15 mg of estetrol and 3 mg of drospirenone. The uniqueness of this combination in this situation lies in the pronounced antimineralocorticoid effect of drospirenone, supported by a high safety profile of estetrol, including a reduced risk of developing breast cancer compared to other combined oral contraceptive.

Key words: estetrol, drospirenone, hormonal contraception, mastalgia, mastodynia.

For citation: Orazov M.R., Ermakov V.V. The estetrol-drospirenone-containing contraceptive as a drug of choice for patients with mastalgia. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 56–59. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00224

И для кого не секрет, что основная задача акушера-гинеколога – сохранение и улучшение здоровья женщин, а оно, в свою очередь, зависит от множества факторов, таких как наследственность, экологическая обстановка в регионе проживания, сбалансированность питания, физическая активность, вредные привычки – список можно продолжать довольно долго. Однако один из важнейших факторов – выполнение им репродуктивной функции. Известно, что негативное влияние на женский организм оказывают как аборт (вследствие «гормональной встряски»), так и длительное отсутствие беременности (из-за многократно повторяющихся циклических изменений в органах репродуктивной системы под действием гормонов). Зачастую именно эти факторы становятся причиной нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что приводит к развитию многих гинекологических заболеваний, таких как миома матки, эндомет-

риоз/аденомиоз, гиперплазия эндометрия. Однако состоянию молочных желез (МЖ), также являющихся органом-мишенью для половых гормонов, акушеры-гинекологи уделяют внимания зачастую значительно меньше, чем состоянию матки и придатков, ограничиваясь лишь направлением пациенток на маммографию или ультразвуковое исследование МЖ. А ведь до 70% женщин в различные периоды своей жизни сталкиваются с циклической масталгией, при этом у 41% боль в МЖ ухудшает качество жизни, а у 35% – и качество сна [1]. В то же время доброкачественная дисплазия МЖ является причиной мастодинии лишь в 10–30% случаев, в то время как у остальных пациенток при обследовании не удается выявить каких-либо органических изменений [2, 3]. Как следствие – большая часть женщин не получают должной помощи.

Но что именно может предпринять акушер-гинеколог? Во-первых, необходимо исключить приведенные

факторы риска: обеспечить надежную защиту от нежелательной беременности с целью профилактики абортов, заодно минимизировав количество менструальных циклов, не приводящих к зачатию. Этим целям можно достичь назначением комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Кроме того, необходимо пересмотреть подход к ведению пациенток с циклической масталгией при отсутствии органических изменений в МЖ, рассматривая указанные жалобы как проявление предменструального синдрома [4, 5]. В таком случае назначение КОК также будет оправдано и целесообразно.

Но тут же возникают следующие вопросы: какой же препарат назначить? Все ли будут одинаково эффективны? Кроме того, известны случаи возникновения мастодинии уже на фоне приема КОК. К тому же число женщин, использующих гормональную контрацепцию, неуклонно растет год от года, поэтому особое внимание уделяется поиску «идеального» гормонального контрацептива, который отвечал бы всем требованиям безопасности и эффективности, обладая при этом минимальным влиянием на прочие функции организма. И такой кандидат наконец-то появился на фармацевтическом рынке. Речь идет о новом контрацептиве, содержащем уникальный эстроген эстетрол (Е4) и широко известный гестаген дроспиренон. Но в чем же именно заключаются его преимущества?

Для того чтобы ответить на этот вопрос, вначале необходимо рассмотреть патогенез возникновения циклической масталгии, а также механизмы влияния контрацептивов на МЖ.

Эстрогены повышают уровень ангиотензиногена, что в свою очередь приводит к повышению уровня альдостерона и, соответственно, к задержке жидкости. В норме антиминералокортикоидное действие прогестерона компенсирует данные изменения, но при абсолютном или относительном его дефиците может возникать чрезмерная задержка жидкости, что и приводит к нагрубанию и болезненности в МЖ. Основываясь на данном механизме, логично будет предположить, что для избавления от неприятных симптомов необходимо назначать КОК с выраженным антиминералокортикоидным действием, и к таким препаратам относят дроспиренонсодержащие контрацептивы. Дроспиренон, являясь прогестагеном последнего поколения, обладает оптимальным профилем безопасности, хорошо переносится пациентками и имеет антиандрогенные и антиминералокортикоидные свойства [6]. Это подтверждается многочисленными исследованиями, в том числе в сравнении с другими гестагенами.

Так, в исследовании Е.Н. Андреевой и соавт. рассматривали влияние оральных контрацептивов на самочувствие женщин с масталгией. Пациенткам назначали КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) в комбинации с дезогестрелом, гестоденом или дроспиреноном, результат оценивали через 3 мес. В группе женщин, принимавших дезогестрелсодержащий КОК, частота масталгии составила 28,5%, у принимавших гестоденсодержащий препарат – 21,6%, а в группе, полу-

чавшей КОК с дроспиреноном, боль в МЖ отмечали лишь 6,4% пациенток [7].

Как упоминалось ранее, масталгия может возникать у женщин и на фоне приема гормональной контрацепции. Тогда это рассматривается как возможный побочный эффект, появляющийся в начале приема оральных контрацептивов и в подавляющем большинстве случаев самостоятельно купирующийся в течение 3 мес. И даже в таком случае имеется корреляция между тем или иным гестагеном компонентом и возникновением боли. Это продемонстрировало исследование J. Foidart и соавт., в котором сравнивали эффективность и переносимость КОК с ЭЭ/дроспиреноном и с ЭЭ/дезогестрелом. Так, среди пациенток первой группы жалобы на мастодинию предъявляли 8,6%, а во второй группе – 10,6% [8].

Для контрацептива с Е4/дроспиреноном результаты клинических исследований еще более обнадеживают. Так, по данным объединенного анализа III фазы двух многоцентровых исследований эффективности и переносимости данного КОК о возникновении масталгии сообщали 4% женщин, причем в основном жалобы возникали в течение трех первых циклов приема, в дальнейшем снижаясь до менее чем 1% [9].

Но при назначении КОК необходимо руководствоваться не только его эффективностью в плане контрацепции и проявления неконтрацептивных эффектов. Не менее важное значение имеет и безопасность. В чем же преимущества эстетролсодержащего препарата?

Эстрогены были впервые выделены почти 100 лет назад. Первым известным стероидным гормоном стал эстрон (Е1), полученный методом очистки мочи беременных женщин в 1929 г. За ним последовало открытие эстрадиола (Е2) в 1931 г. и эстриола (Е3) в 1933 г. ЭЭ был первым синтетическим эстрогеном, произведенным в 1938 г., а уже в 1943 г. он поступил в продажу для лечения дисменореи [10]. Конъюгированные лошадиные эстрогены из мочи кобыл были введены в медицинскую практику в 1941 г. для облегчения приливов у женщин в постменопаузе. Эстетрол (Е4) впервые был описан в 1965 г., однако из-за своих слабых эстрогенных свойств он долгое время оставался невостребованным.

Использование природных или синтетических эстрогенов ассоциировано с рядом рисков, особенно связанных с функцией печени и сердечно-сосудистыми факторами. Эти эффекты зависят как от способа доставки действующих веществ в организм (пероральный прием приводит к непосредственному влиянию на печень через метаболизм первого прохода), так и от типа эстрогена (до настоящего времени основным эстрогенным компонентом КОК был синтетический ЭЭ, влияющий на печень независимо от пути доставки).

Использование эстрогенов в КОК также было связано с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений, включая венозные тромбозы и тромбоэмболические события или легочную эмболию [11, 12]. Также имеются данные о повышенном риске развития рака МЖ (РМЖ) у женщин, использующих гормональные контрацептивы на

основе эстрогена или менопаузальную гормональную терапию [13, 14]. Фармацевтический препарат на основе эстрогена, который предлагает более безопасное использование, включая более низкий риск тромбоэмболических событий и меньшее влияние на пролиферацию тканей МЖ, был важной неудовлетворенной потребностью как акушеров-гинекологов, так и самих женщин [15, 16].

Особенностью Е4 является его химическая структура: имея в своем составе четыре гидроксильные группы, он не подвергается метаболическим превращениям при пассаже через печень. По результатам клинических исследований получены данные о меньшем, по сравнению с прочими используемыми в клинической практике эстрогенами, влиянии Е4 на углеводный обмен и свертывающую систему крови. Кроме того, в отличие от других эстрогенов, Е4 не связывает глобулин, связывающий половые гормоны, и не увеличивает его выработку гепатоцитами так же, как другие эстрогены [17]. Это является важной и уникальной характеристикой Е4, так как только свободные эстрогены биологически активны и способны достигать тканей-мишеней [18].

Но главной особенностью Е4 по отношению к МЖ является уникальное селективное действие на мембранные и ядерные эстрогеновые рецепторы, в результате чего Е4 способен подавлять пролиферативную активность Е2, снижая вероятность развития РМЖ.

За последние два десятилетия влияние КОК на ткани МЖ широко обсуждалось в литературе, и в целом риск развития РМЖ, связанного с КОК, по-видимому, остается низким. Интересно, что небольшое увеличение риска, которое наблюдается, исчезает через десять лет или более после прекращения приема оральных контрацептивов [20], подчеркивая, что эстрогены, вероятно, способствуют росту ранее существовавших клеток РМЖ, а не вызывают канцерогенез.

Исследования *in vitro* с участием нормальных и злокачественных культур эпителиальных клеток МЖ показали, что Е4 действует как слабый эстроген, стимулируя рост нормальных эпителиальных клеток МЖ человека и гормонозависимого РМЖ. Е4 проявлял стимулирующее воздействие только при концентрациях, превышающих терапевтические потребности [20]. Кроме того, Е4 проявлял противоопухолевую активность в присутствии Е2, уменьшая сильную пролиферативную стимуляцию, индуцированную Е2. Двойные слабозэстрогенные и антиэстрогеноподобные свойства Е4 являются результатом дифференциальной активации сигнального пути, а не способности противодействовать ядерной активности, вызванной Е2.

В исследованиях на животных Е4 слабо эстрогенен в здоровой МЖ, но является антагонистом Е2 при введении в комбинации с Е2 [20, 21]. Е4 дозозависимо предотвращал рост химически индуцированных (диметилбензантрацен, DMBA) опухолей МЖ у самок крыс [22]. В то время как только Е4 (3–10 мг/кг в день) умеренно усиливал рост опухоли клеток карциномы МЖ человека, он уменьшал рост опухоли в присутствии Е2 [20].

В недавнем исследовании Е4 (0,3 мг/кг в день) вводили непрерывно (либо отдельно, либо с прогестероном или дроспиреноном) РунТ-трансгенным мышам или мышам с ксенотрансплантатом, полученным от пациента, чтобы имитировать стационарные концентрации в плазме, наблюдаемые у женщин, получающих терапевтическую дозу 15–20 мг Е4 [23]. Эта доза увеличивала пролиферацию и экспрессию генов эпителиальных клеток матки, но не влияла ни на рост РМЖ, ни на метастатическую диссеминацию в легкие, ни на экспрессию генов МЖ. И только когда Е4 применяли в 10-кратной терапевтической дозе (3 мг/кг в сутки), он проявлял проопухолевую активность, аналогичную той, которая наблюдалась при воздействии Е2.

У женщин с недавно диагностированным РМЖ кратковременное воздействие 20 мг Е4 индуцировало апоптоз, а не пролиферацию клеток карциномы МЖ [24]. Е4, используемый у пациенток с эндокринно-резистентным РМЖ терминальной стадии в дозе 20–60 мг, был безопасным и хорошо переносился в течение 12 нед лечения с противоопухолевыми эффектами у пяти из девяти пациенток с прогрессирующим антиэстроген-резистентным РМЖ [25].

В итоге как доклинические, так и первоначальные результаты клинических исследований указывают на то, что Е4 является слабым эстрогеном в груди и почти нейтральным в концентрациях, используемых для контрацепции и менопаузальной гормональной терапии. Необходимы обширные клинические исследования для дальнейшего понимания влияния Е4 на здоровую и злокачественную ткань МЖ. Стоит отметить, что согласно инструкции применение комбинации Е4/дроспиренон в качестве контрацептива противопоказано женщинам с РМЖ в настоящее время или в анамнезе, однако дальнейшие исследования могут изменить ситуацию.

Заключение

Таким образом, проблема масталгии широко распространена среди женского населения, при этом в большинстве случаев она является не следствием органических изменений в МЖ, а проявлением предменструального синдрома, связанным с чрезмерной задержкой воды в организме. Поэтому для улучшения качества жизни таких пациенток оправданным будет назначение контрацептива, содержащего Е4 и дроспиренон. Е4 обеспечит высокий профиль безопасности, особенно в отношении возможного развития РМЖ, в то время как дроспиренон за счет своего выраженного антиминералокортикоидного эффекта обеспечит должный терапевтический эффект. Кроме того, у женщин, не имеющих жалоб и не планирующих беременность, использование гормональной контрацепции может предотвратить развитие доброкачественной дисплазии МЖ, которая тоже может стать причиной масталгии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J* 2014; 20 (5): 508–13.
2. Fentiman IS. The pathophysiology and therapy of benign breast disease. In: Fauser BC, ed. *Reproductive medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals*. Parthenon Publishing, 2003; p. 487–94.
3. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med* 2005; 50 (12): 933–9.
4. Корженкова Г.П. Фиброзно-кистозная мастопатия: вариант нормы или болезнь? *Онкогинекология*. 2013; 3: 46–55. [Korzhenkova G.P. Fibrozno-kistozaia mastopatiia: variant normy ili bolezn? *Onkoginekologiya*. 2013; 3: 46–55. (in Russian).]
5. Сметник В.П., Коновалова В.Н., Леонова Н.Ю. Патопизиология и терапия доброкачественных заболеваний молочных желез: дискуссионные вопросы. *Проблемы репродукции*. 2009; 1: 93–9. [Smetnik V.P., Konovalova V.N., Leonova N.Yu. Patofiziologiya i terapiia dobrokachestvennykh zabolovaniy molochnykh zhelez: diskussionnye voprosy. *Problemy reproduksii*. 2009; 1: 93–9 (in Russian).]
6. Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: a novel progestin. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (7): 989–99. DOI: 10.1517/14656566.8.7.989; PMID: 17472544.
7. Andreeva EN, Grigoryan OR, Korzhenkova GP. External application of gestagens for the treatment of mastalgia due to treatment with combined oral contraceptives in women with a fibrocystic breast changes. *Probl Reprod* 2016; 22: 86. DOI: 10.17116/repro201622486-94
8. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (2): 124–34. DOI: 10.1080/13625180008500387
9. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception* 2022; 116: 44–50. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.10.004; PMID: 36257374.
10. Frobenius W. “The rabbits are prepared...” – The development of ethinylestradiol and ethinyltestosterone. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011; 8 (Suppl. 1): 32–57.
11. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
12. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
13. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (23): 2228–39.
14. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women’s health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (24): 3243–53.
15. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management – getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016; 374 (9): 803–6.
16. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the qResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364: k4810.
17. Klipping C, Duijkers I, Mawet M et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021; 103 (4): 213–21. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.01.001; PMID: 33428907.
18. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M et al. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric* 2008; (Suppl. 11): 41–6.
19. Siiteri PK, Murai JT, Hammond GL et al. The serum transport of steroid hormones. *Recent Prog Horm Res* 1982; 38: 457–510.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)90806-5
21. Gerard C, Mestdagt M, Tskitishvili E et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget* 2015; 6 (19): 17621–36.
22. Gerard C, Blacher S, Communal L et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol* 2015; 224 (1): 85–95.
23. Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T et al. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl. 1): 29.
24. Gallez A, Blacher S, Maquoi E et al. Estetrol combined to progesterone for menopause or contraception indication is neutral on breast cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 2486.
25. Singer CF, Bennink HJ, Natter C et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35 (11): 2447–51.
26. Schmidt M, Lenhard H, Hoinig A et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147 (6): 1833–42.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Ермаков Василий Владимирович – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ermakov_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Vasilii V. Ermakov – Assistant, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia. E-mail: ermakov_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Поступила в редакцию / Received: 23.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 26.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023