

# ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАТУРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ В СОСТАВЕ СОВРЕМЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Более 50 лет комбинированные оральные контрацептивы (КОК) используются женщинами всего мира с целью предотвращения нежелательной беременности. Побочные эффекты при приеме этой группы препаратов являются предметом обширной дискуссии. Для улучшения переносимости и безопасности КОК на протяжении многих лет в их составе происходили значительные изменения. Менялись доза, тип эстрогенного и гестагенного компонентов, режим дозирования. Сегодня для возможного применения в составе новых оральных контрацептивов исследуются новые типы эстрогенов, в частности эстетриол – фетальный эстроген, который в настоящий момент проходит клинические исследования в комбинации с прогестинами, обладающими мощным антигонадотропным действием. Относительно недавно с целью повышения безопасности КОК были созданы препараты, содержащие натуральные эстрогены, такие как 17 $\beta$ -эстрадиол и эстрадиола валерат (ЭВ). В связи с этим в гинекологии сегодня используется понятие «натуральная оральная контрацепция» (НОК). Рассмотрим клинические и фундаментальные особенности данной группы препаратов.

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЭСТРАДИОЛА И ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТА

При приеме эстрадиола внутрь его фармакокинетика отличается от таковой большинства других половых стероидов. В то время как в сыворотке крови концентрации этинилэстрадиола (ЭЭ), эстриола и прогестагенов достигают максимума через 1-3 ч с последующим быстрым спадом, уровень эстрадиола остается повышенным в течение 12 ч и медленно снижается в течение последующего времени [1, 2]. Это связано со специфическими особенностями метаболизма эстрадиола, который быстро и интенсивно трансформируется в желудочно-кишечном тракте и печени в эстрон и эстрона сульфат. Оба метаболита циркулируют в высоких концентрациях и служат гормонально инертным резервуаром эстрадиола, который вновь образуется из эстрона после конверсии. При этом фармакокинетика ЭВ идентична таковой у эстрадиола [1, 2]. Через 24 ч после однократного применения эстрадиола или ЭВ в сыворотке крови уровень эстрадиола по-

прежнему значительно выше исходного. Следовательно, ежедневное применение одной и той же дозы приводит к повышению уровня препарата в течение нескольких дней (рис. 1) [2-4]. В связи с этим в КОК, содержащем ЭВ/диеногест (ДНГ), используется постепенное снижение дозы ЭВ, что способствует поддержанию его стабильной концентрации в течение менструального цикла [5].

## ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ

Эстрогенный компонент гормональных контрацептивов при пероральном приеме вызывает тенденцию к повышению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов очень низкой плотности, а также к снижению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Фармакологические дозы эстрогенов повышают активность рецепторов ЛПНП за счет повышения синтеза матричной РНК [35]. Тип гестагена, его доза, степень его андрогенной/антиандрогенной активности определяют, насколько он модифицирует эти эффекты ЭЭ [6, 7]. Прогестины с андрогенной активностью оказывают негативное влияние на уровень холестерина и ЛПВП [8]. Натуральные эстрогены в отличие от ЭЭ име-

**Д.В. ЛИЗНЕВА**  
к.м.н., кафедра акушерства  
и гинекологии ИПО Самарского  
государственного медицинского  
университета

**А.И. СИНИЦЫНА**  
ЗАО «Медицинская компания  
ИДК», г. Самара

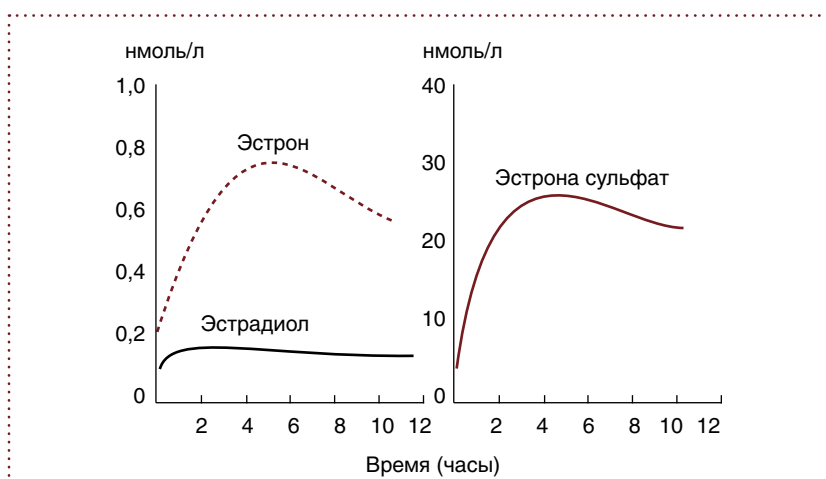


РИС. 1.  
СЫВОРОТОЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ  
ЭСТРОНА И ЭСТРОНА  
СУЛЬФАТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ  
2 МГ ЭВ В ТЕЧЕНИЕ 12 Ч [1]

ют менее выраженное влияние на липидный спектр [9]. В частности, в клинических исследованиях при сравнении влияния на липидные параметры ЭВ в сочетании с гестагенами (ДНГ и трехфазным КОК, содержащим левоноргестрел [ЛНГ]), было выявлено изменение уровня ЛПВП, составившее  $7,9 \pm 21,8\%$  в группе женщин, использующих КОК, содержащий ЭВ



Сегодня для возможного применения в составе новых оральных контрацептивов исследуются новые типы эстрогенов, в частности эстетериол – фетальный эстроген, который в настоящий момент проходит клинические исследования в комбинации с прогестинами, обладающими мощным антигонадотропным действием. Относительно недавно с целью повышения безопасности КОК были созданы препараты, содержащие натуральные эстрогены, такие как 17β-эстрадиол и ЭВ. В связи с этим в гинекологии сегодня используется понятие «натуральная оральная контрацепция» (НОК)

и ДНГ, и  $-2,3 \pm 14,4\%$  при применении КОК, содержащего ЭЭ и ЛНГ ( $p = 0,055$ ). Изменения для ЛПНП составили  $-6,5 \pm 15,9\%$  и  $-3,0 \pm 17,4\%$  соответственно ( $p = 0,458$ ) [9]. Изменения липидных параметров при использовании НОК минимальны и более благоприятны по сравнению с КОК, содержащими ЭЭ и ЛНГ [10].

## ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОСТАЗ

Влияние на гемостатические параметры является одним из наиболее значимых побочных явлений, связанных с приемом контрацептивных стероидов. В современной литературе широко дискутируется связь между изменениями уровней суррогатных маркеров гемостаза при приеме КОК и их трансляцией в клинические риски тромбозов [11]. Исследования показывают, что применение КОК вызывает повышение уровня фибриногена, фрагментов протромбина 1+2, D-димеров, плазминогена, комплекса плазмин-антиплазмин, протеина С; снижение активности антитромбина III, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена [12, 13]. Однако до сегодняшнего дня не было выявлено связи изменений конкретных гемостатических параметров при приеме КОК с частотой венозной тромбоэмболии. Изолированный прием большинства прогестинов не вызывает изменения уровня параметров гемостаза, однако в комбинации с ЭЭ может модифицировать его действие. Среди эстрогенов наиболее выраженным влиянием на гемостаз обладает именно ЭЭ. При пероральном приеме биодоступность ЭЭ достигает 60%, что предполагает эффект первичного прохождения через печень [14]. Период полувыведения ЭЭ и его метаболитов составляет от 8,8 до 11,2 ч [14]. Steingold et al. [15] *in vivo* исследовали особенности циркуляции различных эстрогенов при пероральном приеме в мозге, матке и печени. Было выявлено увеличение поступления ЭЭ в печень по сравнению с маткой и ЦНС. Далее Gobelmsan et al. [16] провели исследование, чтобы определить, насколько вагинальное применение ЭЭ может селективно снизить это влияние. В результате было выявлено, что вагинальный прием ЭЭ не снижает его гепатоцеллюлярных эффектов. Авторы пришли к выводу, что выраженное воздействие ЭЭ на печень вызывает 17α-этинильная группа, которая приводит к его медленному метаболизму и длительному нахождению в ткани печени; роль эффекта первого прохождения через печень в данной ситуации незначительна. При применении НОК не отмечается столь выраженного воздействия на печень, так как под влиянием фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназы натуральные эстрогены метаболизируются в малоактивный эстрон. При этом, если оценивать в качестве конечных точек различные маркеры эстрогенной активности, ЭЭ является

в 200-20 000 раз более мощным эстрогеном, чем эстрадиол [17, 18]. В целом изменения гемостатических параметров при приеме НОК минимальны [19]. Абсолютное изменение фрагмента протромбина 1+2 было ниже при применении ЭВ/ДНГ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ, хотя разница не достигла статистической значимости. Абсолютное изменение уровня D-димера при применении НОК было гораздо ниже, чем при использовании ЭЭ/ЛНГ. Уровень резистентности к активированному протеину С оставался стабильным во время лечения ЭВ/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ. Не отмечалось изменения чувствительности к активированному протеину С при применении ЭВ/ДНГ с учетом незначительного повышения его уровня при использовании ЭЭ/ЛНГ. Таким образом, изменения гемостатических факторов менее выражены при применении контрацептива с натуральным эстрогеном. Концентрация других печеночных протеинов, в частности глобулина, связывающего половые стероиды, повысилась в меньшей степени под действием ЭВ/ДНГ, а именно на 62,7% ( $\pm 50,5\%$ ) по сравнению с 111,6% ( $\pm 48,0\%$ ) у женщин, рандомизированных для получения ЭЭ/ЛНГ [20, 21].

Следовательно, НОК сегодня обладает минимальным влиянием на гемостатические параметры и белки печени. Однако необходимо время, чтобы определить, действительно ли это может снизить клинические риски тромбозов.

## ВЛИЯНИЕ НА ЭПИТЕЛИЙ ВЛАГАЛИЩА И ПОЛОВУЮ ФУНКЦИЮ

При метаболизме ЭВ образуется небольшое количество эстриола. Отмечается высокая специфичность связывания данного эстрогена с эстрогенными рецепторами в уретре и мочевом пузыре, матке и влагалище и его выраженное пролиферационное действие. ЭЭ и его метаболиты не имеют специфического позитивного влияния на эпителий влагалища [22, 23]. Экстраполируя исследования из области заместительной гормональной терапии, следует отметить, что применение натуральных эстрогенов перорально либо вагинально вызывает выраженное увлажнение гениталий и снижение диспареунии, что отмечалось и при пероральном, и при вагинальном применении 17β-эстрадиола [24], однако в настоящее время сложно оценить значение этого факта при использовании НОК.

В пилотном исследовании КОК, содержащих ЭВ, в течение 6 циклов приема было установлено, что КОК с ЭВ/ДНГ вызывают снижение диспареунии и оказывают позитивное влияние на сексуальную функцию в целом по сравнению с базальными показателями. При этом все женщины сообщили о снижении диспареунии на 3-м и 6-м цикле приема

( $p < 0,05$ ). При этом следует отметить, что у женщин сохранялась цикличность полового ответа с пиковыми показателями уровня половой активности, либидо и возбуждения на 7-й день цикла [25]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 191 женщины, страдающей от сексуальной дисфункции на фоне КОК и получавшей гормональные контрацептивы, содержащие ЭЭ/ЛНГ либо ЭВ/ДНГ, не удалось выявить различия в показателях pH влагалища, в состоянии вагинального эпителия, изменении диспареунии при применении того либо другого препарата (рис. 2) [26]. Однако по сравнению с базальным уровнем оба КОК значительно улучшали сексуальную функцию женщин с КОК-ассоциированной сексуальной дисфункцией (рис. 3).

Таким образом, КОК, содержащий ЭВ/ДНГ, оказался сопоставимо эффективным с ЭЭ/ЛНГ-содержащим препаратом для лечения сексуальной дисфункции у женщин, возникшей на фоне приема комбинированной гормональной контрацепции. Можно предположить, что данные эффекты реализованы прежде всего за счет натурального эстрогена в его составе, так как ДНГ относится к группе прогестинов, обладающих антиандрогенными свойствами, и способен повышать уровень глобулинсвязывающих половых стероидов, соответственно снижая уровень свободных андрогенов, в отличие от левоноргестрела, который обладает остаточным андрогенным действием.

### ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

Фундаментальные исследования показали, что эстрадиол связывается с обоими рецепторами ЦНС с одинаковой аффинностью. У синтетических эстрогенов предполагается большая тропность к  $\alpha$ -рецепторам, вследствие чего возможна некоторая разница в их клинических эффектах [27, 28]. Исследования в области заместительной гормонотерапии показали, что при использовании натурального эстрадиола отмечается уменьшение тревожности и депрессии за счет стимуляции эстрогенных рецепторов типа  $\beta$  [29]. Доклиническими и клиническими исследованиями с использованием  $17\beta$ -эстрадиола выявлено его благотворное влияние на когнитивную функцию, проблемы старения мозга, словесную память, производительность в области конкретных познавательных задач, эстроген-опосредованное увеличение мозгового кровотока при назначении в условиях эстрогендефицита (овариоэктомия, перименопауза или ранняя постменопауза) [30]. Интересны результаты открытого сравнительного исследования по применению инъекционного контрацептива, содержащего 5 мг ЭВ и 50 мг норэтистерона по сравнению с КОК, содер-

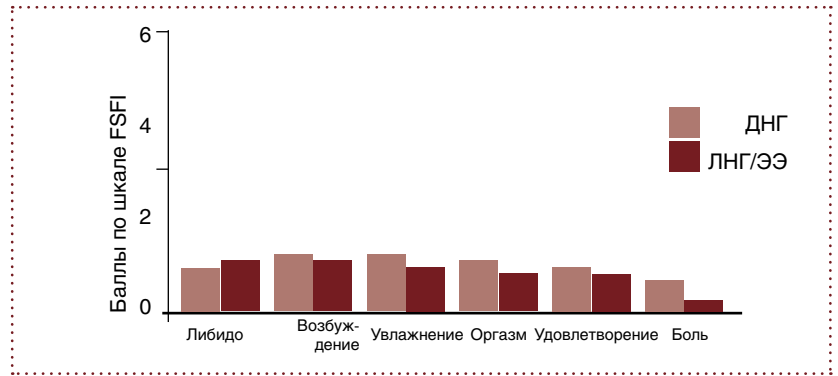


РИС. 2. СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ГИПОАКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ СЕКСУАЛЬНОГО ЖЕЛАНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ЭВ/ДНГ И ЭЭ/ЛНГ НА ШЕСТОМ ЦИКЛЕ

жащим 0,03 мкг ЭЭ и 0,15 мг ЛНГ. Было выявлено, что группа пациенток, получавшая контрацептив с натуральным эстрогеном, имела более значимую положительную динамику в отношении исходов по социальному риску, уверенности, психиатрическим проблемам, потреблению алкоголя и количеству сексуальных партнеров по сравнению с ЭЭ/ЛНГ [31].

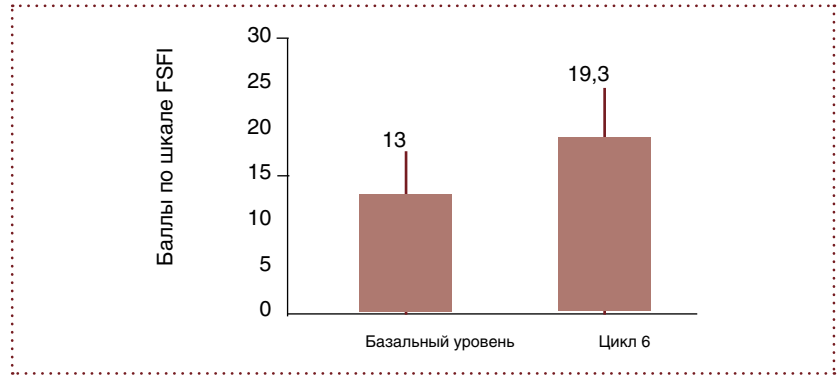


РИС. 3. СУММА БАЛЛОВ СЕКСУАЛЬНОГО ЖЕЛАНИЯ И ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО ШКАЛЕ ОЦЕНКИ ИНДЕКСА ЖЕНСКОЙ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ (FEMALE SEXUAL FUNCTION INDEX, FSFI): ИСХОДНАЯ И НА ШЕСТОМ ЦИКЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПОАКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ СЕКСУАЛЬНОГО ЖЕЛАНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ЭВ/ДНГ

В сравнительном исследовании, проведенном в Европе, у женщин в течение семи циклов показатели эмоционального благополучия при приеме ЭВ/ДНГ были незначительно выше, чем при приеме ЭЭ/ЛНГ. В частности, эмоциональное благополучие было таким же (75,4 против 74,2%), лучше (13,8 против 11,8%) или значительно лучше (4,3 против 4,3%) у женщин, которые получали ЭВ/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ соответственно (рис. 4) [32].

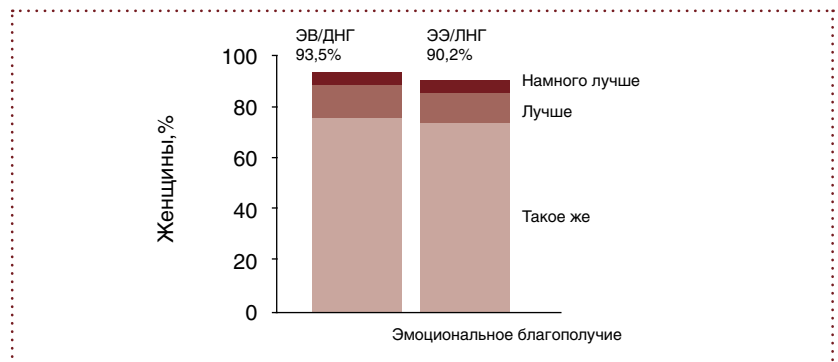


РИС. 4. ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ У ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЛИ ЭВ/ДНГ И ЭЭ/ЛНГ В ТЕЧЕНИЕ СЕМИ ЦИКЛОВ

### ВЛИЯНИЕ НА МИОМЕТРИЙ И ЭНДОМЕТРИЙ

Использование натурального эстрадиола вызывает выраженный утеротропный эффект. При назначении ЭЭ и  $17\beta$ -эстрадиола трехдневному потомству крыс было доказано,

что применение 17β-эстрадиола способствует большему увеличению массы матки по сравнению с ЭЭ [3, 33]. Теоретически НОК может являться вариантом контрацепции у подростков с гипогонадизмом, однако до настоящего момента исследования по данной тематике отсутствуют.

При разработке НОК возникли трудности, так как большинство прогестинов, входящих в состав КОК, стимулируют 17β-дегидрогеназу, которая превращает эстрадиол в малоактивный эстрон и снижает концентрацию ядерных рецепторов в эндометрии к прогестерону, что уменьшает биодоступность эстрадиола и ведет к появлению нерегулярного цикла [34]. Предыдущие попытки использовать натуральные эстрогены, такие как эстрадиол, для гормональной контрацепции были неудовлетворительными с точки зрения контроля цикла из-за использования субоптимальных доз эстрадиола и некорректного соотношения эстрогенов и прогестина. При создании КОК, содержащего ЭВ/ДНГ, контроль цикла осуществлялся за счет использования ДНГ – гестагена, стабилизирующего эндометрий и обладающего выраженным антипролиферативным и стабилизирующим эндометрий действием [35], а также за счет динамического режима дозирования ЭВ.

## ЛИТЕРАТУРА

### 1. Kuhl H.

Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl 1): 3-63.

### 2. Aedo A.R., Landgren B.M., Diczfalusy E.

Pharmacokinetics and biotransformation of orally administered oestrone sulphate and oestradiol valerate in postmenopausal women. *Maturitas* 1990; 12: 333-43.

### 3. Kuhnz W., Gansau C., Mahler M.

Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17β-estradiol. *Drug Res* 1993; 43: 966-73.

### 4. Stadberg E., Westlund P., Landgren B.M. et al.

Bioavailability of norethisterone acetate alone and in combination with estradiol administered in single or multiple oral doses to postmenopausal women. *Maturitas* 1999; 33: 59-69.

### 5. Endrikat J., Parke S., Trummer D. et al.

Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: Results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008; 78 (3): 218-225.

### 6. Sitruk-Ware R.

Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008 Sep-Oct; 61 (1-2): 151-7.

### 7. Jung-Hoffmann C., Fitzner M., Kuhl H.

Oral contraceptives containing 20 or 30 mg ethinylestradiol and 150 mg desogestrel: pharmacokinetics and pharmacodynamic parameters. *Horm Res* 1991; 36: 238-46.

### 8. Sitruk-Ware R.

New progestagens for contraceptive use. *Hum. Reprod Update*. 2006; 12: 169-78.

### 9. Parke S., Nahum G.G., Mellinger U., Junge W.

Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 15S.

### 10. Sitruk-Ware R.L., Menard J., Rad M., Burggraaf J., de Kam M.L., Tokay B.A. et al.

Comparison of the impact of vaginal and oral administration of combined

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня применение НОК ставит перед клиницистами вопрос о специфике ее клинического действия. Фармакокинетика ЭВ идентична эндогенному эстрадиолу. Метаболизм и биологические действия ЭВ сходны с эндогенным эстрогеном. Эстрон и эстрона сульфат, образующиеся в результате метаболизма ЭВ, представляют собой депо эстрадиола, что обеспечивает его стабильную концентрацию при снижении дозы. Изменения липидных параметров и суррогатных маркеров гемостаза минимально выражены при приеме КОК с натуральным эстрогеном. Требуется время, чтобы определить, каким образом это будет транслироваться в клинические риски тромбозов. Применение НОК позитивно влияет на сексуальную функцию у женщин. Предположительно НОК обладают положительным действием на эпителий влагалища и ЦНС. Требуются дальнейшие исследования по прямому сравнению КОК, содержащих ЭЭ и ЭВ, для выявления клинического значения данной информации.

hormonal contraceptives on hepatic proteins sensitive to estrogen. *Contraception*. 2007; 75: 430-7.

### 11. Odland V., Milsom I., Persson I., Victor A.

Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81: 482-90.

### 12. Wiegatz I., Lee J.H., Kutschera E., Winkler U.H., Kuhl H.

Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception*. 2004; 70: 97-106.

### 13. Wiegatz I., Stahlberg S., Manthey T., Sängler N., Mittmann K., Lange E. et al.

Effects of conventional or extended-cycle regimen of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2mg dienogest on various hemostasis parameters. *Contraception*. 2008; 78: 384-91.

### 14. Newburger J., Castracane V.D., Moore Jr. P.H., Williams M.C., Goldzieher J.W.

The pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estradiol and its three sulfates in the baboon. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 146: 80-7.

### 15. Steingold K.A., Cefalu W., Pardridge W., Judd H.L., Chaudhuri G.

Enhanced hepatic extraction of estrogens used for replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62: 761-6.

### 16. Goebelsmann U., Mashchak C.A., Mishell Jr. D.R.

Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151: 868-77.

### 17. Kuhl H.

Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas*. 1996; 24: 1-19.

### 18. Mashchak C.A., Lobo R.A., Dozono-Takano R., Eggena P., Nakamura R.M., Brenner P.F. et al.

Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144: 511-8.



## 19. Parke S., Junge W., Mellinger U., Duijkers., Klipping C.

Oral Comparative effects of a four-phasic regimen of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel on haemostatic parameters. *Hum Reprod.* 2008; 23: i77.

## 20. Jensen J.

Evaluation of a new estradiol oral contraceptive:estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11: 1147-57.

## 21. Parke S., Nahum G.G., Mellinger U., Junge W.

Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 15S.

## 22. Caruso S., Agnello C., Intelisano G., Farina M., Di Mari L., Cianci A.

Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microg ethinylestradiol/60 microg gestodene. *Contraception.* 2004 Mar; 69 (3): 237-40.

## 23. Bouchard C., Brisson J., Fortier M., Morin C., Blanchette C.

Use of oral contraceptive pills and vulvar vestibulitis: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002 Aug 1; 156 (3): 254-61.

## 24. Cayan F.J.

Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol + drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *SEX MED.* 2008 Jan; 5(1): 132-8.

## 25. Caruso S., Agnello C., Romano M., Cianci S., Lo Presti L., Malandrino C. and Cianci A.

Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. *J. Sex Med* 2011; 8: 2841-2850.

## 26. Rossella E. Nappi, Susan R. Davis, Susanne Parke, Uwe Mellinger and Marco Serrani.

Effects of Estradiol Valerate/Dienogest Compared with Ethinyl Estradiol/Levonorgestrel on Libido. *Endocr Rev, Vol. 32 (MeetingAbstracts):* P1-315.

## 27. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 5th edition. Chapter 14. Menopause and aging. P. 421-452.

## 28. McEwen B.S., Akama K.T., Spencer-Segal J.L., Milner T.A., Waters E.M.

Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci.* 2012 Feb; 126 (1): 4-16.

## 29. Walf A.A., Frye C.A.

A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Jun; 31 (6): 1097-111.

## 30. Gibbs R.B.

Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. *Endocr Rev.* 2010 Apr; 31(2): 224-53. Epub. 2009, Dec 17.

## 31. Molina R.C., Sandoval J.Z., Montero A.V., Oyarzún P.G., Molina T.G., González E.A.

Comparative performance of a combined injectable contraceptive (50 mg norethisterone enanthate plus 5mg estradiol valerate) and a combined oral contraceptive (0.15 mg levonorgestrel plus 0.03 mg ethinyl estradiol) in adolescents. *Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009 Feb; 22 (1): 25-31.

## 32. Ahrendt H.-J., Makalova D., Parke S., Mellinger U., Mansour D.

Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinylestradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80:436-44.


## 33. Jordan V.C., Mittal S., Gosden B., Koch R., Lieberman M.E.

Structure-activity relationships of estrogens. *Environ Health Perspect.* 1985 Sep; 61: 97-110.

## 34. Ahrendt H.J., Makalová D., Parke S., Mellinger U., Mansour D.

Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception.* 2009 Nov; 80 (5): 436-44. Epub 2009, May 13.

## 35. Ma P.T., Yamamoto T., Goldstein J.L., Brown M.S.

Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17 alpha-ethinyl estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83: 792-6. 

### ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАТУРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ В СОСТАВЕ СОВРЕМЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Д.В. Лизнева, А.И. Синицына

В этом обзоре представлены современные результаты исследований по особенностям фармакокинетики, метаболизма, биологических эффектов натуральных эстрогенов в составе комбинированной гормональной контрацепции.

**Ключевые слова:** контрацепция, эстрадиол, эстрадиола валерат, фармакокинетика, липиды, углеводы.

### FUNDAMENTAL AND CLINICAL ASPECTS OF THE USE OF NATURAL ESTROGENS IN THE COMPOSITION OF MODERN COMBIENED HORMONAL CONTRACEPTION

D.V. Lizneva, A.I. Sinityna

This review presents recent data on the specifics aspects of the pharmacokinetics, metabolism and biological effects of natural estrogens used in combined oral contraceptives.

**Keywords:** contraception, estradiol, estradiol valerate, pharmacokinetics, lipids, carbohydrate.