

Kombinovaná kontraceptiva – na volbě estrogenu záleží

Combined contraceptives – the choice of estrogen matters

J. Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Úvod

Kombinovaná estrogen-progestinová perorální antikoncepce (COC – combined oral contraception) poskytuje spolehlivou ochranu před otěhotněním a také řadu dalších možných přínosů (tab. 1). Nízké dávky COC (přípravky obsahující < 50 mg ethinylestradiolu) jsou bezpečnou a spolehlivou antikoncepční možností pro drtivou většinu žen [1,2]. U zdravých nekuřáček může užívání COC pokračovat až do věku menopauzy.

Faktory, které je třeba vzít v úvahu při výběru COC, zahrnují předchozí zkušenosti pacientky s COC, její preference,

klinické charakteristiky, relativní bezpečnost (vedlejší účinky a relativní rizika se mohou lišit v závislosti na typu a dávce estrogenu a typu progestinu) a v neposlední řadě jistě i cenu. Sdílené rozhodování, které bere v úvahu preference ženy, zlepší adherenci k jakékoli antikoncepční metodě [3]. Pokud tedy žena požaduje konkrétní pilulku, je často rozumné ji předepsat.

Hlavní antikoncepční účinnost COC spočívá v potlačení ovulace inhibicí hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH) z hypotalamu, stejně jako inhibice luteinizačního hormonu (LH) a foli-

kuly stimulujícího hormonu (FSH) a narušení nárůstu LH uprostřed cyklu. Tyto účinky jsou zprostředkovány jak progestinovou, tak estrogenovou složkou COC, které působí synergicky, ale je to pravděpodobně nejdůležitější mechanismus estrogenu potlačovat FSH, a tím bránit folikulogenezi. Estrogenová složka navíc stabilizuje dostatečnou produkci děložní sliznice, aby se udrželo pravidelné krvácení z vysazení (kontrola cyklu).

Mezi další mechanismy související s progestinem, které přispívají k antikoncepčnímu účinku, patří:

- působení na děložní sliznici, což ji činí méně vhodnou pro implantaci (dlouhodobá cyklická nebo denní expozice progestinu vede k decidualizaci endometria a případné atrofii);
- zahušťování cervikálního hlenu, který se stává méně propustným pro pronikání spermií;
- narušení normální motility vejcovodů.

Stručně k estrogení složce

Objev v roce 1938, že přidání 17-alfa-ethinylové skupiny k estradiolu vedlo jak k perorálně aktivní sloučenině estrogenu, tak k dramatickému zvýšení estrogení potence, byl významným pokrokem v biochemii steroidů. Tato sloučenina, známá jako mestranol, byla estrogenem používaným v prvních přípravcích COC. Mestranol je přitom metabolizován na ethinylestradiol při prvním průchodu játry, tedy na estrogen, jenž je

Tab. 1. Hlavní nekontracepční benefity COC [7,9].

Tab. 1. Main non-contraceptive benefits of COCs [7,9].

Snížení dysmenorey

Snížení pánevní bolesti související s endometriózou

Snížení menoragie se zlepšením anémie z nedostatku železa související se ztrátou krve

Snížení rizika mimoděložního těhotenství

Snížení příznaků spojených s premenstruačním syndromem a premenstruační dysforickou poruchou

Snížení rizika benigního onemocnění prsu

Snížení vzniku nových ovariálních cyst (platí pouze pro vyšší dávky estrogenu, které potlačují ovulaci), ale žádný účinek na stávající ovariální cysty

Snížení výskytu rakoviny vaječníků, včetně některých dědičných forem, jako jsou ty, které jsou spojeny s mutacemi v genu *BRCA1* nebo *BRCA2*, pravděpodobně v důsledku inhibice stimulace vaječníků

Snížení rakoviny endometria v důsledku progestinového účinku

Snížení kolorektálního karcinomu u současných uživatelů

Snížení středně těžkého akné

Snížení hirsutizmu

COC – kombinovaná perorální antikoncepce



Obr. 1. Rozdílná role ethinylestradiolu (EE), estradiolu (E2) a estetrolu (E4) ve vazbě na ERα [9].

Fig. 1. Differential role of ethinyl estradiol (EE), estradiol (E2) and estetrol (E4) in binding to ERα [9].

dnes nejčastěji využívanou estrogenní komponentou COC.

Ethinylestradiol je silný syntetický estrogen (jako většina analogů přirozeně se vyskytujícího hormonu) s podobnými, ale ne identickými metabolickými účinky jako estradiol, bez ohledu na způsob podání, a to z důvodu jeho dlouhého poločasu a pomalého metabolismu [4]. Naproti tomu některé novější kombinace COC využívají spíše přirozené estrogény – estradiol, estradiol valerát či nejnověji estetrol. Zdá se, že tyto estrogény mají méně vyjádřený účinek na hemostázu, markery fibrinolýzy, lipidogram i adrenální steroidy ve srovnání s ethinylestradiolem [5–7].

Zaměřeno na estetrol

Estrogeny obvykle vážou dvě subpopulace α -estrogenových receptorů (ER α), které se nacházejí v buněčném jádře a na buněčné membráně. Jaderné ER α indukují genovou transkripci, zatímco membránově vázané ER α jsou zodpovědné za rychlou signalizaci, nazývanou také „steroidní signalizace iniciovaná membránou (MISS)“ [8].

Estetrol (E4) je specifický jaderný aktivátor ER α *in vivo* stejně jako 17- β -estradiol (E2), avšak ve specifických tkáních působí rovněž jako antagonist na

membránové dráze ER α . Díky tomuto farmakologickému profilu lze E4 popsat jako nativní estrogen se selektivním působením ve tkáních (NEST), vykazující jak agonistickou, tak antagonistickou estrogenní aktivitu [9].

Estetrol se chová jako agonista estrogenu prostřednictvím estrogenových receptorů α a β (ER α a - β) kupříkladu v mozku, skeletu či ženském pohlavním systému, což je charakterizováno jeho neuroprotektivními účinky, potlačením tvorby LH a FSH se stabilním potlačením ovulace, zabráněním demineralizace kostí se zvyšující se hustotou kostního minerálu a proliferací vaginálního epitelu. Zdá se, že E4 působí naopak jako antagonist estrogenu na nádorovou tkáň v prsu (za přítomnosti estradiolu) a snižuje proliferaci zde přítomných nádorových buněk. Mimoto může mít také příznivé účinky na vaskulární endoteliální buňky ve smyslu zvýšení tvorby oxidu dusnatého (NO) či potlačení neointimální proliferace a stabilizace aterosklerotických plaků (obr. 1) [9].

Fixní kombinace 15 mg E4 s 3 mg drospirenonu se ukázala být dostatečně účinná z hlediska krvácení a kontroly cyklu. Účinná kontrola cyklu přítomná byla hodnocena jako snížené neplánované krvácení či špinění, ale také pří-

tomnost obvyklého krvácení z vysazení. Navíc uživatelky kladně hodnotí příznivý vliv na svou tělesnou hmotnost. Kupříkladu v multicentrické studii byl podíl žen s úbytkem hmotnosti 2 kg a více po 3 a 6 cyklech 30,7 %, resp. 36,7 % [10].

Kombinace E4 s drospirenonem oproti kombinacím s jinou přírodní estrogenovou komponentou uživatelkám nabízí větší stabilitu endometria, vyšší podíl plánovaného krvácení a nižší míru špinění a amenorey zejména proto, že E4 není významně metabolizován (obr. 2), zatímco jiné estrogény, jako estradiol či estradiol valerát, jsou rychle metabolizovány na slabší estrogény (E1, E3 atd.), které poskytují menší kontrolu nad endometriem (tab. 2) [9–11].

Je třeba si uvědomit šetrnost estetrolu a jeho odlišnou afinitu i aktivitu na estrogeních receptorech od jiných estrogenů používaných v kombinované antikoncepci. Jeho vliv na stabilitu krvácení nemůže být natolik razantní jako například u přípravků s EE, a proto je nutná vyšší tolerance v adaptační fázi (prvních 6 měsíců užívání). Pro usnadnění komunikace s pacientkou je vhodná řádná edukace, kde se pacientce objasní benefity přípravku a dopředu se upozorní na možnost pomalejšího vlivu na stabilitu krvácení. Přibližně po půl roce užívání se

vyselektují pacientky, pro které je kombinace E4/drospirenon (DRSP) příliš jemná a které je vhodné převést na kontracepci jiného složení. Pokud se vyskytne nepravidelnost krvácení po nějaké době užívání E4/DRSP, obvykle postačí vyčkat 1–2 cykly do opětovné úpravy.

Klinická studie ověřující kontracepční účinnost a profil krvácení probíhala multacentricky na území Evropy a Ruska. Studie se účastnilo 1 553 sexuálně aktivních žen ve věku 18–50 let (z toho 1 353 od 18 do 35 let) s pravidelným menstruačním cyklem a indexem tělesné hmotnosti $\leq 35 \text{ kg/m}^2$.

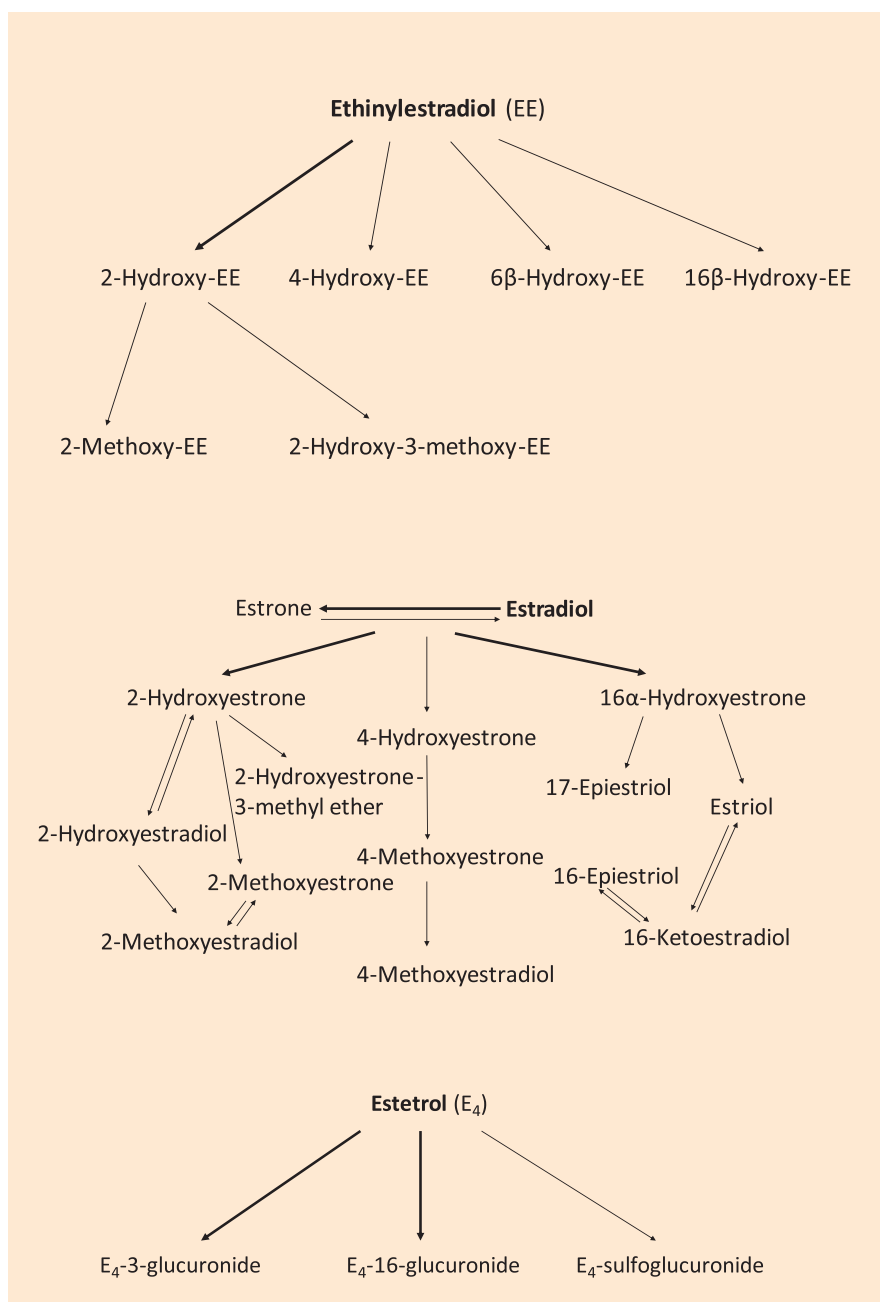
U 91,9–94,4 % se vyskytlo plánované krvácení/špinění mezi 26. dnem každého cyklu a 3. dnem následujícího cyklu. Délka krvácení a/nebo špinění zůstala po celou dobu studie stabilní se střední dobou trvání 4–5 dnů.

Celkově je užívání E4/DRSP spojeno s velmi předvídatelným vzorcem krvácení. Více než 80 % uživatelék nezaznamenalo jakékoli neplánované krvácení a/nebo špinění od cyklu 3 do cyklu 12. Většina epizod krvácení a/nebo špinění se týkala pouze špinění (71,8 % byl pouze spotting, 22,7 % byl spotting/krvácení a 5,4 % bylo pouze krvácení) (graf 1) [27].

Ovlivnění kostí

Četné studie prokázaly příznivé účinky estrogenů na kost u žen s osteoporózou v důsledku postmenopauzální estrogenové deplece [12], nicméně se množí důkazy o důležitém vlivu estrogenu při tvorbě a při udržování kostní hmoty rovněž u mužů [13]. Po vyčerpání estrogenu po menopauze se hustota kostního minerálu (BMD – bone mineral density) výrazně snižuje, zpočátku v páteři až o několik procent ročně [14]. Hormonální terapie skládající se buď pouze z estrogenu (ERT), nebo z jeho kombinace s progestinem (HRT) poklesu BMD výrazně zabraňuje, nota bene i za snížení rizika zlomenin [15].

Estetrol má pozoruhodně vysokou perorální biologickou dostupnost u pot-



Obr. 2. Metabolismus ethinylestradiolu, estradiolu a estetrolu [7].

Fig. 2. Metabolism of ethinylestradiol, estradiol and estetrol [7].

kanů, což je druh považovaný za relevantní pro farmakologické studie, které jsou prediktivní pro účinky na lidské kosti. Právě ve studii u těchto zvířat jsou zdokumentovány jeho příznivé účinky na kost. Estetrol v závislosti na dávce zabránil zvýšení sérového osteokalcinu souvisejícímu s ovariectomií. V závislosti na dávce obnovil kostní minerální denzitu a obsah minerálu v bederní páteři

u ovariectomizovaných samic. Stejně tak E4 obnovil celkovou a trabekulární kostní minerální denzitu a obsah minerálu v proximálních tibiích a zabránil poklesu mechanické pevnosti distálních femurů v souvislosti s ovariectomií [16].

Ke zkoumání účinku kteréhokoli léčiva na kost se hodnocení C-telopeptidu (CTX-1) používá jako marker kostní resorpce a osteokalcinu jako marker kostní

Tab. 2. Kombinace E4/DRSP vs. jiné kontracepční přístupy ve vztahu ke krvácení [9–11].

Tab. 2. Combination of E4/DRSP vs. other contraceptive approaches in relation to bleeding [9–11].

Medikace	Plánované krvácení	Neplánované krvácení	Amenorrea
CYKLUS 6 (% žen)			
E4/DRSP	88,0	17,4	14,0
DRSP 24/4	33,4	47,4	65,0
E2V/DNG	76,7	20,1	22,0
E2/NOMAc	74,2	19,1	28,0
CYKLUS 12 (% žen)			
E4/DRSP	89,4	15,2	10,0
DRSP 24/4	26,4	41,6	71,0
E2V/DNG	78,0	15,9	20,0
E2/NOMAc	68,6	15,4	30,0

DNG – dienogest, DRSP – drospirenon, E2 – 17-β-estradiol, E2V – estradiol-valerát, E4 – estrol, NOMAc – nomegestrol acetát

remodelace. V randomizované otevřené studii s postmenopauzálními ženami (n = 49) byly pacientky léčeny buď 2 mg (s následnou eskalací na 10, 20 nebo 40 mg) E4, nebo 2 mg estradiol-valerátu

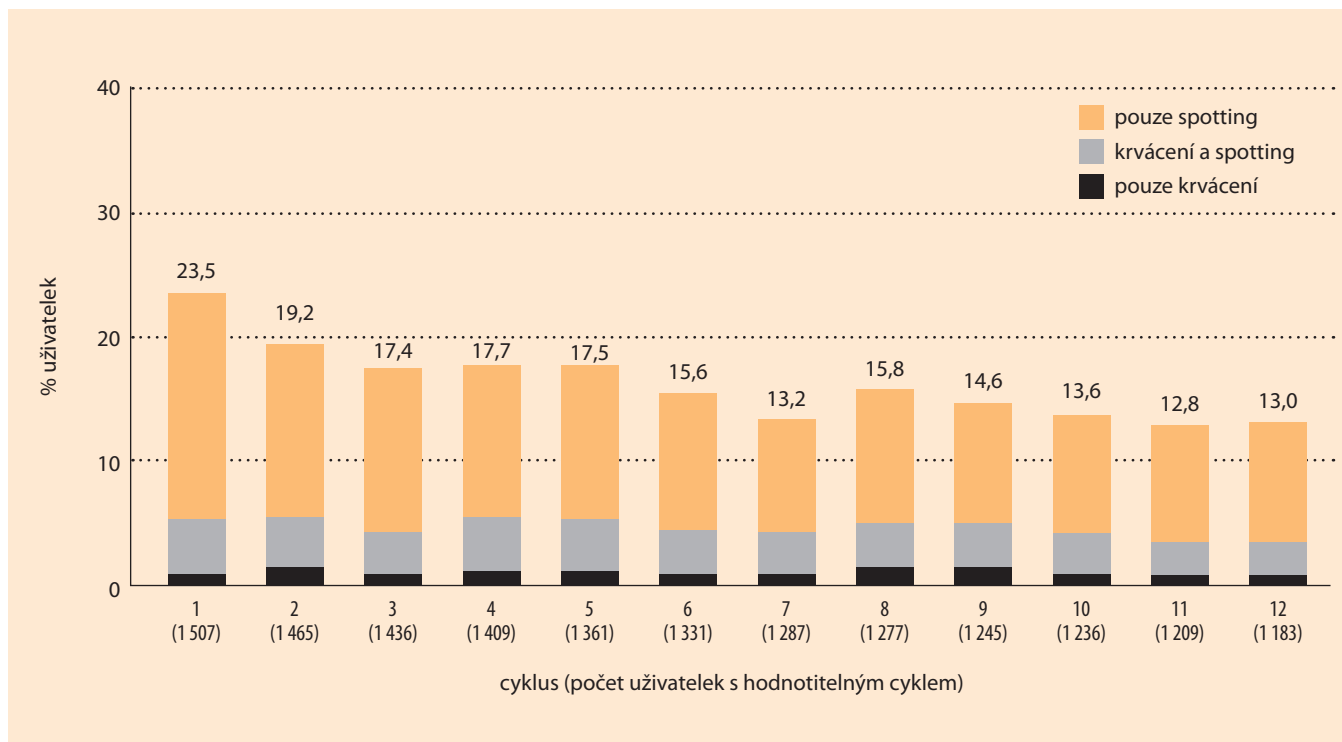
(E2V) po dobu 28 dnů. Léčba estetolem vedla k poklesu hladin osteokalcinu ve třech skupinách s vyšší dávkou E4 a malému poklesu hladin C-telopeptidu, a to v míře srovnatelné s kontrolní skupinou

E2V, z čehož autoři usuzují na preventivní účinek stran zabránění ztráty kostní hmoty. Všechny pozorované změny byly závislé na dávce [17].

Ovlivnění hemostázy a riziko tromboembolizmu

Klinické studie hodnotící účinky ethynylestradiolu (EE), estradiolu a estetrolu na koagulační a fibrinolytický systém u premenopauzálních žen byly prováděny převážně v kombinaci s progestinem. Většina studií zahrnovala COC na bázi EE, přesto máme již k dispozici práce zohledňující i estetrol.

Randomizovaná otevřená studie hodnotila vliv COC s obsahem E4 na hemostatické parametry [18]. Ženy zde užívaly E4 (15 mg)/DRSP (3 mg, n = 39), EE (30 µg)/levonorgestrel (LNG) (150 µg, n = 30) nebo EE (20 µg)/DRSP (3 mg, n = 32) v šesti 28denních cyklech. Medián změny oproti výchozí hodnotě byl hodnocen u prokoagulačních, antikoagulačních a fibrinolytických parametrů. Změny koagulačních faktorů, fibrino-



Graf 1. Profil krvácení při užívání E4/DRSP [12].

Graph 1. Bleeding profile when using E4/DRSP [12].

geny, protrombinu, faktoru VII, faktoru VIII a Von Willebrandova faktoru po léčbě těmito třemi kombinacemi byly obecně malé, bez signifikantních rozdílů s výjimkou faktoru VII, který se významně lišil mezi EE/DRSP a zbylými dvěma kombinacemi. Medián změny rezistence na APC v 6. cyklu byl 30 % pro E4/DRSP, což se významně lišilo od EE/LNG (165 %) a EE/DRSP (219 %). U E4/DRSP a EE/LNG byly pozorovány malé změny od začátku do konce léčby v antikoagulačních parametrech, antitrombinu, aktivitě proteinu S, volném proteinu S, proteinu C a inhibitoru dráhy tkáňového faktoru. E4/DRSP vykazoval slabý vliv na fibrinolytické markery (plazminogen, inhibitor aktivátoru plazminogenu, tkáňový aktivátor plazminogenu) [18].

V relativně recentní studii pak bylo zjištěno, že E4 (15 mg)/DRSP (3 mg) nemá vliv na tvorbu trombinu ve srovnání s EE (20 µg)/DRSP (3 mg) a EE (30 µg)/LNG (150 µg) v kohortě žen léčených po dobu šesti cyklů. Na základě svých zjištění dospěli autoři k závěru, že COC obsahující EE jsou spojeny s posunem do protrombotického stavu na rozdíl od E4/DRSP, jenž vykazuje neutrální profil na hemostáze [19].

Estradiol i E4 mají menší stimulační účinek než EE na jaterní systém, aby se zvýšila tvorba prokoagulačních proteinů [7]. Jakkoli jsou zde tedy zjevné předpoklady pro nižší riziko možného rozvoje žilního tromboembolizmu při volbě COC na bázi E4, je třeba vyčkat závěrů probíhajících klinických studií.

Ovlivnění mléčné žlázy

U COC jsou zjevné benefity stran výrazného ponížení mnohých typů nádorového onemocnění (tab. 1), nicméně stran rizika karcinomu prsu jsou dosavadní dostupná data ne zcela jednoznačná a homogenní [20].

V preklinickém experimentu u myši v dávce mezi 0,3 a 10 mg/kg/den zvýšilo podávání estetrolu růst mléčné žlázy, ale v menší míře než estradiol. Za zmínku stojí, že hladiny E4 zjištěné v krvi byly

12–374krát vyšší než hladiny E2. V myši mléčné žláze lze tedy E4 považovat za slabý estrogen ve srovnání s E2. Tato skutečnost byla také pozorována u lidských epiteliálních (HBE) buněk *in vitro*, kde E4 byl 100krát méně účinný při stimulaci proliferace těchto buněk než E2. Zajímavé je, že když byly HBE buňky a myši léčeny kombinací E2 a E4, pak E4 částečně antagonistoval silný stimulační účinek E2 na proliferaci HBE buněk a růst myších mlékovodů [21].

U myši s experimentálně vyvolaným karcinomem prsu pomocí DMBA (7,12 dimethylbenz-antracen) vedlo podání E4 k redukci počtu a velikosti tumorů a efekt byl srovnatelný s užitím tamoxifenu nebo ovariectomií; efekt byl přímo úměrný dávce E4 [20].

Na klinické úrovni tak platí, že E4 v kombinaci s progesteronem nebo DRSP, nebo bez nich nepodporuje ani rozvoj karcinomu prsu, ani metastatické šíření u tří různých modelů karcinomu prsu, pokud je použit v terapeutické dávce pro hormonální substituční terapii nebo jako kontraceptivum [20].

Jistě zajímavé je též pozorování, kde 14denní předoperační léčba s 20 mg E4 denně u 30 žen s estrogen-receptor pozitivním časným karcinomem prsu měla významný proapoptotický účinek na nádorovou tkáň. V terapeutických dávkách využívaných v COC jej lze s odkazem na dnes dostupná klinická data považovat za bezpečný, jakkoli je třeba ověření v prospektivních klinických studiích [22,23].

Velmi stručně k drospirenonu

Drospirenon zde uvádíme pouze ve vztahu k jeho využití v kombinaci s E4. Jde o progestin čtvrté generace s dobře popsanými kontracepčními vlastnostmi. Analogicky jako progesteron disponuje antimineralkortikoidními vlastnostmi, což vede k zamezení tvorby otoků a napětí prsů, a je tedy přínosem u žen trpících premenstruačním syndromem. V tomto směru je dokonce silněji působící než chemicky příbuzný spironolak-

ton [24]. Krom toho je dobře znám i jeho antiandrogenní účinek se zlepšením akné. Mimoto se ukazuje být vhodný i u hypertoniček [25] nebo u žen při obavách z nárůstu tělesné hmotnosti [26].

Závěr

Estetrol je nejnověji popsán přírodní estrogen. Preklinická a klinická data poukazují na jeho tkáňově specifickou aktivitu a selektivnější farmakologický profil ve srovnání s jinými estrogény, včetně nízkého dopadu na játra či mléčnou žlázu a hemostázu nebo příznivé ovlivnění kostní tkáně. Jakkoli je dnes zmiňován především v kombinaci s drospirenonem jakožto kontraceptivum, jsou aktuálně hodnoceny rovněž jeho účinky např. ve vztahu ke kardiovaskulární morbiditě, migréně či libidu (nižší vliv na tvorbu globulinu vázajícího pohlavní hormony – SHBG). Nicméně v kontextu výše uvedeného platí, že při absenci kontraindikace COC je kombinace estetrolu s drospirenonem nejen spolehlivě účinná a velmi dobře snášená, ale navíc disponuje i příznivým bezpečnostním profilem, nezřídka výrazně lepším ve srovnání s přípravky obsahujícími jinou estrogenní komponentu.

Literatura

1. Sech LA, Mishell DR Jr. Oral steroid contraception. *Womens Health (Lond)* 2015; 11(6): 743–748. doi: 10.2217/whe.15.82.
2. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340: c927. doi: 10.1136/bmj.c927.
3. Madden T, Secura GM, Nease RF et al. The role of contraceptive attributes in women's contraceptive decision making. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(1): 46.e1–46.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.051.
4. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17β-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* 2013; 87(6): 706–627. doi: 10.1016/j.contraception.2012.12.011.
5. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(7): 1147–1157. doi: 10.1517/14656561003724713.

6. Kangasniemi MH, Arffman RK, Haverinen A et al. Effects of estradiol- and ethinylestradiol-based contraceptives on adrenal steroids: a randomized trial. *Contraception* 2022; 116: 59–65. doi: 10.1016/j.contraception.2022.08.009.
7. Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart JM et al. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception* 2024; 130: 110310. doi: 10.1016/j.contraception.2023.110310.
8. Arnal JF, Lenfant F, Metivier R et al. Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: from tissue specificity to medical implications. *Physiol Rev* 2017; 97(3): 1045–1087. doi: 10.1152/physrev.00024.2016.
9. Battipaglia C, Feliciello L, Genazzani AD et al. Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2023; 19(12): 871–879. doi: 10.1080/17425255.2023.2279752.
10. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 22(4): 260–267. doi: 10.1080/13625187.2017.1336532.
11. Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding patterns of oral contraceptives with a cyclic dosing regimen: an overview. *J Clin Med* 2022; 11(15): 4634. doi: 10.3390/jcm11154634.
12. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG* 2022; 129(1): 63–71. doi: 10.1111/1471-0528.16840.
13. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13(5): 763–773. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.5.763.
14. Bilezikian JP. Sex steroids, mice, and men: when androgens and estrogens get very close to each other. *J Bone Miner Res* 2002; 17(4): 563–566. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.563.
15. Harris S, Dawson-Hughes B. Rates of change in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. *Bone Miner* 1992; 17(1): 87–95. doi: 10.1016/0169-6009(92)90713-n.
16. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM et al. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(6): 1516–1523. doi: 10.1016/0002-9378(87)90025-1.
17. Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008; 11(Suppl 1): 2–14. doi: 10.1080/13697130701798692.
18. Coelingh Bennink HJ, Verhoeven C, Zimmerman Y et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause* 2017; 24(6): 677–685. doi: 10.1097/GME.0000000000000823.
19. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* 2020; 102(6): 396–402. doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
20. Morimont L, Jost M, Gaspard U et al. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 108(1): 135–143. doi: 10.1210/clinem/dgac511.
21. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V et al. Estetrol and mammary gland: friends or foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2021; 26(3): 297–308. doi: 10.1007/s10911-021-09497-0.
22. Gérard 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. doi: 10.1530/JOE-14-0549.
23. Singer CF, Coelingh 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): 2447–2451. doi: 10.1093/carcin/bgu144.
24. Gérard C, Foidart JM. Estetrol: from preclinical to clinical pharmacology and advances in the understanding of the molecular mechanism of action. *Drugs R D* 2023; 23(2): 77–92. doi: 10.1007/s40268-023-00419-5.
25. Muhn P, Fuhrmann U, Fritze-meier KH et al. Drospirenone: a novel progestogen with antiminerocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 311–335. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb31386.x.
26. Preston RA, White WB, Pitt B et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18(6): 797–804. doi: 10.2016/j.amjhyper.2004.12.003.
27. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011; 152(1): 113–125. doi: 10.1210/en.2010-0674.

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie
3. LF UK
Ruská 2411/87
100 00 Praha 10
jiri.sliva@lf3.cuni.cz