

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства и гинекологии ИПО

Реферат на тему: «Прорыв в современной контрацепции. Эстеретта.»

Выполнила: Ординатор 1-го года
Кафедры акушерства и гинекологии ИПО
Майорова Виктория Олеговна

Красноярск, 2022 г.

Содержание:

1. Введение
2. Молекула и свойства эстетрола
3. Гормональная контрацепция и гемостаз
4. Эндокринные и метаболические эффекты гормонального контрацептива с эстетролом
5. Критерии эффективности и безопасности Этеретты
6. Заключение
7. Список литературы

Введение

Со времени появления первого гормонального контрацептива в 1960 г. произошла настоящая революция, которая развивалась в направлении уменьшения частоты развития побочных эффектов и улучшения состава препаратов. [4] Стратегия сокращения нежелательных явлений шла по направлению снижения дозы этинилэстрадиола (ЕЕ) и замены его на биоидентичные эстрогены.

Эстрогены и гестагены используются для гормональной контрацепции, лечения гинекологических заболеваний и патологических состояний у женщин в течение многих десятилетий. Применение этих препаратов может быть связано с рядом редких, но крайне неблагоприятных побочных эффектов, включая повышенный риск венозной и артериальной тромбоэмболии, дислипидемии и инсулинорезистентности, а также рака молочной железы, в связи с чем разработка новых компонентов комбинированных гормональных контрацептивов и препаратов менопаузальной гормональной терапии по-прежнему остается актуальной задачей. В последние годы проводятся клинические исследования новых препаратов, содержащих натуральный фетальный эстроген эстетрол. [1] Считается, что новый эстрогенный компонент позволит уменьшить нежелательные явления, связанные с приемом эстрогенов, и повысить приверженность как к гормональной контрацепции, так и к менопаузальной гормональной терапии климактерических расстройств.

Отличия фармакокинетических свойств эстетрола в составе КОК

	Е4 (в Е4/ДРСП)	Е2	ЕЕ
Пероральная биодоступность	>70%	1% (существенный эффект первого прохождения после перорального введения)	45% (эффект первого прохождения после приема внутрь)
Связывание с транспортными белками	Неспецифическое низкоаффинное связывание ~50% свободная активная фракция • Не связывается с ГСПС и ограниченная индукция синтеза ГСПС	Высокий уровень связывания • С ГСПС (37%) и альбуминами (61%) ~2% свободная активная фракция	Высокий уровень связывания • 98% связаны с белками плазмы 2% свободная активная фракция • Индуцирует синтез ГСПС и кортизолсвязывающего глобулина в печени
Метаболиты	• Нет активных метаболитов Неактивные метаболиты преимущественно глюкурониды • Не вовлекает ферменты цитохрома Р450 в метаболизм	Активные метаболиты; преимущественно Е1 • Метаболизм Е1 и Е2 происходит с вовлечением ферментов цитохрома Р450: CYP _{1A2} , CYP _{2A6} , CYP _{2C9} , CYP _{2C19} , CYP _{3A4} и CYP _{3A5}	• Гидроксилированные и метилированные метаболиты представлены в свободной и конъюгированной форме • ЕЕ ингибирует ферменты цитохрома Р450
Элиминация	T _{1/2} ~24–28 ч	T _{1/2} ~3,6±1,5 ч	T _{1/2} ~20 ч

Примечание: КОК – комбинированный оральная контрацептив; Е1 – эстрон; T_{1/2} – период полувыведения.

В 1965 г. в Швеции был выделен новый природный эстроген – эстетрол (Е4). Четыре гидроксильных группы обеспечили уникальный фармакологический профиль препарата:

- самая высокая биодоступность среди всех эстрогенов (70%);
- самый длительный период полувыведения среди всех эстрогенов (24–28 ч);
- отсутствие связывания с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС),

более 50% – свободная фракция;

- отсутствие активных и канцерогенных метаболитов;
- метаболизм происходит без участия цитохрома P450, а значит, без клинически значимых лекарственных взаимодействий. [1]

E4 может оказывать различное влияние на ткани в зависимости от его воздействия на рецепторы эстрогена (ER). В отличие от других эстрогенов, E4 является эстрогеном с селективным профилем активации ядерных рецепторов эстрогена ER- α и антагонистом мембранных ER- α . Основываясь на особом фармакологическом профиле, E4 можно рассматривать как первый натуральный эстроген с избирательным действием в тканях. Это качество обуславливает:

- Эстрогенную активность:
 - подавление овуляции;
 - нейропротективный эффект;
 - повышение минеральной плотности костной ткани;
 - ангиопротективный эффект;
 - пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища.
- Антиэстрогенную активность:
 - антагонистический эффект при избыточной пролиферации в молочной железе в присутствии эстрадиола (E2).
- Нейтральный эффект – минимальное влияние:
 - на синтез ГСПС, признанного предиктора венозной тромбоэмболии (достойный профиль гемостазиологической безопасности);
 - факторы свертывания крови;
 - синтез ангиотензиногена (нет повышения артериального давления);
 - синтез триглицеридов (профилактика атеросклероза).

Эксперименты, проведенные на клеточной линии рака молочной железы (PMЖ), показали, что при комбинированном применении E2 и E4 последний частично противодействовал индуцированной E2-пролиферации и миграции клеток PMЖ. E4 стимулировал апоптоз при исследовании на клеточной линии PMЖ, в том числе резистентного к эндокринной терапии. Исследователи показали противоопухолевый эффект E4 у крыс на модели PMЖ. По сравнению с E2 E4 показал меньшее влияние на пролиферацию клеток PMЖ. [3]

Профиль безопасности E4 был подтвержден и в клинических исследованиях.

Согласно данным литературы, у женщин с недавно диагностированным PMЖ, получавших E4 перорально, при иммуногистохимической оценке опухолей было выявлено увеличение количества апоптотических клеток по сравнению с плацебо. В многоцентровом открытом исследовании Ib/IIa фазы с повышением дозы E4 у женщин в постменопаузе с резистентным распространенным PMЖ, не ответивших

на антиэстрогенную терапию тамоксифеном и ингибиторами ароматазы, E4 проявлял противоопухолевый эффект у большей части пациенток.

В отношении сердечно-сосудистой системы у комбинации E4/дроспиренон (ДРСП) зафиксированы протективные эффекты. К ним относят профилактику развития атеросклероза, ускорение процессов репарации эндотелия, вазодилатирующий эффект, увеличение образования оксида азота, уменьшение ригидности сосудистой стенки, обусловленной возрастом и артериальной гипертензией. Доказано отсутствие клинически значимых эффектов в отношении частоты сердечных сокращений, сердечной проводимости и показателей электрокардиограммы при приеме комбинации E4 и ДРСП в терапевтических и супратерапевтических дозах. [1]

Интересно влияние E4 и на костный обмен. Так, в исследованиях у крыс после овариэктомии E4 снижал уровень остеокальцина и позитивно влиял на прочность костей. Показано, что у женщин в постменопаузе E4 также вызывает дозозависимое снижение С-телопептида и остеокальцина, маркеров резорбции и формирования кости соответственно. В более высоких дозах (20 и 40 мг) E4 стимулирует процессы формирования костной ткани, что подчеркивает потенциальную возможность использования E4 для профилактики остеопороза. [2]

Изучен и нейропротективный эффект E4. Он оказывает промиелинизирующее и ангиогенное действие, может снижать уровень маркеров повреждения головного мозга (кальций-связывающий белок S100B и глиальный фибриллярный кислый белок) и имеет наибольшее количество свободных фенольных гидроксильных групп среди природных эстрогенов, поэтому может оказывать выраженное антиоксидантное действие.

Сегодня на российском рынке появился новый высокоэффективный комбинированный гормональный контрацептив (Эстеретта), сочетающий E4 и ДРСП в одной таблетке. Оказывая минимальное влияние на печень, обладая метаболической нейтральностью, препарат оказывает протективное влияние на сердечно-сосудистую систему, костную и нервную ткань. С точки зрения риска РМЖ указанная комбинация продемонстрировала более безопасный профиль. Все эти характеристики определяют уникальность препарата. [4]

Таким образом, умный эстроген E4 благодаря своей избирательности обладает преимуществами других эстрогенов, при этом лишён их недостатков. [1]

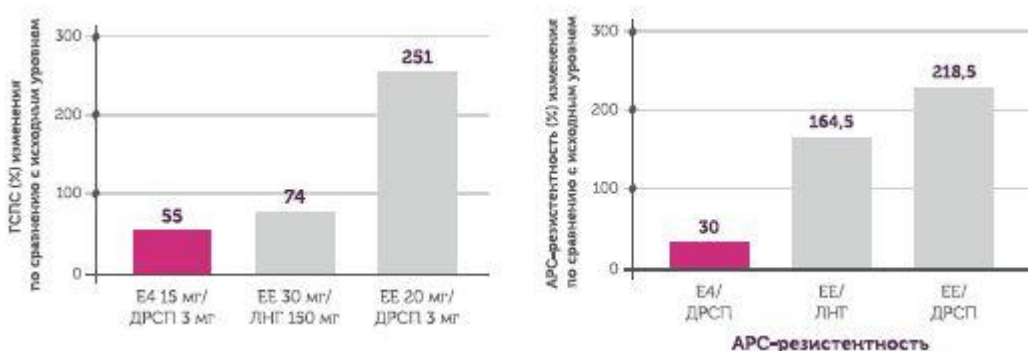
Молекула и свойства эстетрола

Эстетрол (Е4) – природный эстроген человека, синтезируется печенью плода, проникает через плаценту и обнаруживается в материнской крови и моче с 9-й недели гестации. Е4 вырабатывается только во время беременности, достигая максимальных концентраций к родам (1 нг/мл) с 20-кратным превышением в крови новорожденных по сравнению с уровнем в крови матерей, и быстро снижается в послеродовом периоде. Изучалась его роль как маркера здоровья плода, но корреляции обнаружено не было. Физиологическое значение Е4 при беременности не известно до настоящего времени. Интересно, что в то время, как другие эстрогены обнаруживаются у других видов млекопитающих, Е4 выявляется в основном у людей с ранних сроков беременности и некоторых млекопитающих высшего порядка в последние несколько недель беременности. У млекопитающих низшего порядка (мыши, крысы, кролики) Е4 не определяется. Молекула эстетрола имеет 4 гидроксильные группы, поэтому ее называют Е4. Е4 синтезируется из эстрадиола (Е2) и эстриола (Е3) двумя ферментами печени плода (15 α - и 16 α -гидроксилаза), которые экспрессируются только во внутриутробном периоде. Е4 интенсивно метаболизируется в печени с образованием неактивных конъюгатов глюкуронида и сульфата, которые выделяются с мочой. Эстетрол является конечным продуктом метаболизма и не превращается в активные метаболиты, такие как Е3, Е2 или эстрон (Е1). [3]

Крайне важно то, что Е4 в отличие от эстрадиола не превращается в гидроксильрованные метаболиты, которые могут повреждать ДНК, соответственно не будет способствовать развитию рака молочной железы. В отличие от ЭЭ и Е2, ферменты цитохрома Р450 (СУР450) не играют значительной роли в метаболизме Е4, а Е4 оказывает минимальное влияние на основные ферменты СУР450. В результате Е4 потенциально может демонстрировать меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с другими эстрогенами. Эстетрол не увеличивает выработку клетками печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в той же степени, как другие эстрогены. Это уникальная характеристика Е4, поскольку только не связанные с белками эстрогены являются биологически активными и способны достигать тканей-мишеней. Другим полезным свойством эстетрола является то, что он не имеет энтерогепатической рециркуляции в отличие от других эстрогенов. Это свойство Е4 гипотетически не связано с риском заболеваний желчевыводящих путей, включая доброкачественные или злокачественные заболевания желчного пузыря. Эстетрол проявляет высокоселективное связывание с эстрогеновыми рецепторами (ER) человека α и β , при этом сродство к ER α по сравнению с ER β в 5 раз выше. Е4 в сопоставлении с другими эстрогенами обладает относительно низкой аффинностью к ER (по сравнению с эстрадиолом 6%). Однако это в значительной степени компенсируется

его высокой пероральной биодоступностью (80% в отличие от 1% для E2) и длительным периодом полувыведения, составляющим приблизительно 28 ч (в отличие от 3,6 ч для E2). [1] Эстетрол демонстрирует уникальный механизм действия, отличный от других эстрогенов: активирует ядерные и ингибирует мембранные ER α . Молекулярноядерный механизм действия E4 схож с действием классических эстрогенов. Антагонистическое действие проявляется в том, что E4 не стимулирует мембранные ER α и противодействует мембранным эффектам, индуцированным E2. Различная активность в отношении ядерных и мембранных рецепторов приводит к дифференцированному действию в тканях, включая молочные железы, и поэтому E4 называют первым натуральным эстрогеном с селективной тканевой активностью (Natural Estrogen with Selective Action in Tissues/NEST) [3]

Гормональная контрацепция и гемостаз



Доказательства того, что оральные контрацептивы были связаны с повышенным риском развития венозной тромбэмболии (ВТЭ), появились в скором времени после того, как они вышли на рынок: первый случай ВТЭ был зарегистрирован в 1961 г. у 40-летней женщины, которая принимала Эновид® для лечения эндометриоза. Однако при приеме современных низкодозированных оральных контрацептивов риск тромботических осложнений в 1,5–2 раза ниже, чем у курящих женщин, и значительно уступает частоте тромбозов при беременности и в послеродовом периоде. При этом потенциальная польза от применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) превышает все возможные риски у здоровых женщин моложе 40 лет. [4]

Изначально только эстрогены рассматривались в качестве триггера гемостазиологических изменений, повышающих риск тромбоза. Новые контрацептивы содержали меньшие дозы эстрогенов, что позволило снизить риски ВТЭ. Однако метаанализ, опубликованный в 2001 г., показал, что риски ВТЭ у

женщин, принимающих КОК, связаны не только с дозой эстрогена, но и с типом гестагена: риск ВТЭ был выше у КОК III поколения, содержащих дезогестрел, гестоден, по сравнению с КОК II поколения с левоноргестрелом (ЛНГ). [2] Но контрацептивы, содержащие только прогестин, не влияют на синтез белков свертывания крови, поэтому разница в риске ВТЭ, специфичная для каждого КОК, может быть объяснена только различной модуляцией прокоагулянтного эффекта, оказываемого гестагенами в отношении эстрогенов.

В связи с этим специалисты ввели новое понятие – эстрогенность КОК. Она представляет собой суммарное влияние эстрогена и гестагена на риск развития ВТЭ (чрезмерная эстрогенность увеличивает риск ВТЭ). Биомаркером, который наилучшим образом отражает эстрогенность, является глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС). Важно понимать, что ГСПС является не белком системы гемостаза, а лишь маркером, отражающим влияние КОК на гемостаз. Уровень ГСПС важно оценивать наряду с панелью параметров гемостаза. [1]

При разработке гормональных контрацептивов Европейский комитет по лекарственным средствам (European Medicines Agency) рекомендует проводить также оценку резистентности к активированному протеину С (АРС). Это физиологический антикоагулянт, резистентность к которому провоцирует гиперкоагуляцию и повышает риск ВТЭ. КОК могут индуцировать АРС-резистентность.

В свете этого вопроса представляет интерес комбинация эстетрола и дроспиренона (Е4/ДРСП), которая обладает меньшей эстрогенностью и меньшим эффектом на систему гемостаза по сравнению с КОК с этинил-эстрадиолом (ЕЕ). В клинических исследованиях показано, что по сравнению с ЕЕ/ЛНГ и ЕЕ/ДРСП комбинация Е4/ДРСП продемонстрировала менее выраженное влияние на АРС-резистентность, минимальные изменения параметров гемостаза и ограниченное влияние на ГСПС. Минимальное влияние комбинации Е4/ДРСП на показатели системы гемостаза указывает на то, что замена ЕЕ на Е4 – это удачная стратегия. Благодаря низкой эстрогенности Е4 в составе препарата Эстеретта обеспечивает нейтральность в отношении системы гемостаза, и это непосредственно влияет на относительный риск тромбоэмболических осложнений. [3]

Таким образом, выбор эстрогена в составе КОК имеет важное значение с точки зрения влияния на гемостаз и риска ВТЭ. Также имеет значение не только выбор эстрогена, но и сочетание его с «правильным» прогестином. Комбинация Е4/ДРСП, реализованная в контрацептиве Эстеретта, обладает меньшей эстрогенностью (влияние на синтез ГСПС) и меньшим эффектом на систему гемостаза по сравнению с КОК с ЕЕ. Благодаря своим уникальным химическим, фармацевтическим и метаболическим свойствам Е4 обладает терапевтическим потенциалом при применении по различным клиническим показаниям. [1]

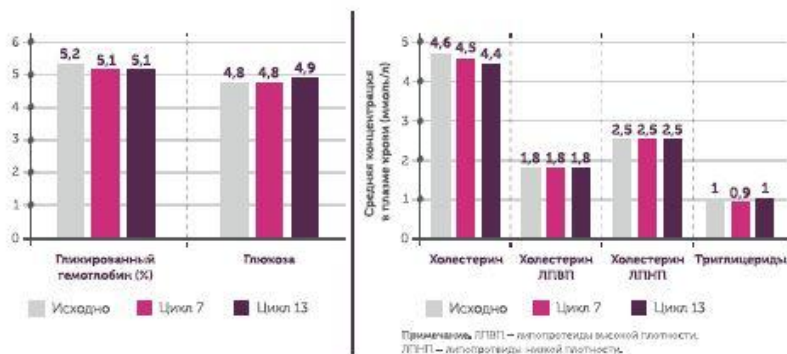
Эндокринные и метаболические эффекты гормонального контрацептива с эстетролом

Новый контрацептив Эстеретта – оригинальный инновационный контрацептив с натуральным селективным эстрогеном эстетролом (Е4) и дроспиреноном (ДРСП) – интересен и с точки зрения влияния на различные эндокринные параметры.

Влияние контрацептива на метаболизм глюкозы.

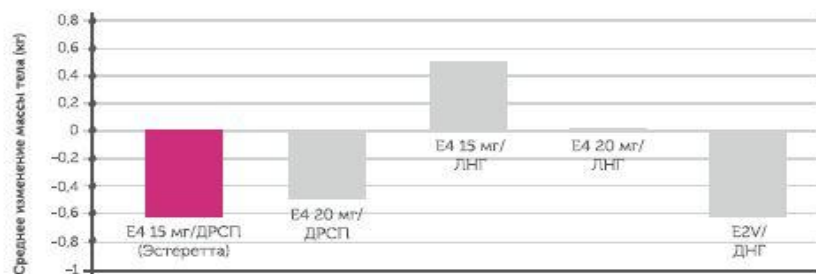
Комбинация Е4/ДРСП метаболически нейтральна, поэтому отрицательного влияния на углеводный обмен не прослеживается. Это доказывают результаты исследований II фазы: спустя 3 и 6 мес приема препарата толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину не изменились, инсулин оставался в пределах нормы исходно и не менялся после 3 и 6 мес применения. К таким же выводам можно прийти на основании исследований III фазы. [6]

Влияние контрацептива на липидный профиль.



Показано, что благодаря метаболической нейтральности комбинация Е4/ДРСП оказывает минимальное влияние на метаболизм липидов (в отличие от других контрацептивных комбинаций) – и это тоже подтверждено в исследованиях III фазы.

Влияние контрацептива на показатели артериального давления.



Эстеретта оказывает благоприятное действие на гомеостаз солей и воды: отсутствие стимуляции синтеза ангиотензиногена на фоне применения Е4/ДРСП снижает риск

задержки жидкости, повышения массы тела и артериального давления (АД). Тот факт, что эстрогенное влияние комбинации Е4/ДРСП на синтез ангиотензиногена примерно в 5 раз ниже, чем у этинилэстрадиола (ЕЕ)/ДРСП, в совокупности с антиминералокортикоидным действием ДРСП может стать более безопасным вариантом, который будет предотвращать повышение АД у женщин, принимающих такой комбинированный оральные контрацептив (КОК). [4]

Влияние контрацептива на гормональный профиль.

Кроме того, при приеме Эстеретты не выявлено влияния препарата на функцию щитовидной железы: при сравнении средних изменений по сравнению с исходным уровнем к 6-му циклу зафиксировано отсутствие колебаний уровня тиреотропного гормона и тироксина. Антиандрогенный эффект препарата реализуется в снижении уровня тестостерона и свободного тестостерона, причем с меньшим влиянием по сравнению с комбинацией ЕЕ/левоноргестрел – ЛНГ (потенциально положительный эффект на либидо).

Влияние контрацептива на массу тела.

Один из компонентов Эстеретты, благодаря которому реализованы некоторые непротивопоказательные эффекты препарата, – это ДРСП, производное 17 α -спиронолактона. ДРСП максимально приближен к натуральному (эндогенному) прогестерону и оказывает гестагенное действие, не обладает эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью, имеет выраженное антиандрогенное и умеренное антиминералокортикоидное действие. ДРСП позволяет контролировать массу тела: антиминералокортикоидный эффект ДРСП обуславливает отсутствие задержки жидкости на фоне приема КОК с ДРСП, и, соответственно, масса тела за счет отсутствия ретенции воды не увеличивается. Благодаря конкурентному ингибированию рецепторов альдостерона ДРСП оказывает антиадипогенный эффект, блокируя накопление висцерального жира. В то время как прием некоторых КОК может снижать уровень холецистокинина и повышать аппетит, ДРСП-содержащие препараты способствуют повышению секреции холецистокинина, модифицируя пищевое поведение в сторону снижения аппетита и уменьшения количества потребляемой пищи. [5]

Позитивные изменения массы тела на фоне приема Е4/ДРСП показаны в клинических исследованиях. Так, в целом у женщин наблюдались небольшие различия в 6-м цикле по сравнению с исходным уровнем, и снижение массы тела в группах Е4/ДРСП наблюдалось чаще, чем в группах Е4/ЛНГ (показатели для комбинаций Е4/ДРСП 15 мг/3 мг и эстрадиола валерат/диеногест – Е2V/ДНГ были аналогичными). Влияние контрацептивов на массу тела важно учитывать, потому что боязнь увеличения массы тела – это самая частая причина прекращения приема

КОК (или отказа от них), особенно среди подростков и молодых женщин. Таким образом, Эстеретта не продемонстрировала негативного влияния на массу тела, углеводный и липидный обмен, цифры АД, гормональный профиль (тестостерон, пролактин, тиреотропный гормон, глобулин, связывающий половые стероиды). Препарат достойно показывает себя не только «в моменте» приема, но и, предположительно, в перспективе. [4]

Критерии эффективности и безопасности Эстеретты

- *Индекс Перля* — всего 0,23
- *Контрацептивная эффективность* —99,61%.
- *Благоприятный профиль безопасности* — низкие риски тромбозов и пролиферации в молочных железах (заслуга E4).
- *Стабильный контроль цикла* - регулярный профиль менструальноподобных кровотечений (влияние E4 на эндометрий)
- *Восстановление фертильности* отмечают в среднем через 15,5 дня после приёма последней таблетки, восстановление овуляции происходит у 97% женщин к моменту окончания первого цикла после прекращения использования препарата.
- *Плейотропные свойства* - не влияет на массу тела, не повышает артериальное давление и улучшает состояние кожи и волос (благодаря антиминералокортикоидной и антиандрогенной активности ДРСП).
- Уже привычный и очень удобный *режим приёма «24+4»*. [1]

Данные свойства инновационного препарата Эстеретта позволяют врачам рекомендовать его широкому кругу пациенток, а работникам первого стола проводить фармацевтическое информирование понятно, логично и доступно.

Каким женщинам подходит Эстеретта и какие аргументы в ее пользу?

Ранний репродуктивный период:

- надёжная контрацепция;
- оптимальный контроль цикла;
- хорошая переносимость;
- улучшение состояния кожи и волос.

Средний репродуктивный период:

- быстрое восстановление фертильности;
- отсутствие влияния на массу тела;
- предсказуемый профиль менструальноподобных кровотечений.

Старший репродуктивный период:

- гемостазиологическая безопасность;
- снижение риска атеросклероза и повышения артериального давления;
- онкопротективный эффект.

Самое главное, «натуральность» препарата в сочетании с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности – это хороший аргумент против гормонофобии.

Исследования показали высокий уровень удовлетворенности пациенток препаратом Эстеретта (согласно оценке с использованием опросника о качестве жизни и удовлетворенности в краткой форме (Q-LES-Q-SF) и опросника о менструальном дистрессе (MDQ)).

В сравнительном исследовании было показано, что: 73% пациенток были удовлетворены или очень удовлетворены приемом Эстеретты; 82% пациенток хотели бы принимать Эстеретту в будущем; [2]

Причиной этих высоких цифр является высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности у Эстеретты.

Также, в качестве дополнительной информации о свойствах инновационного эстрогена - эстетрола необходимо знать, что Е4 изучают в качестве препарата для менопаузальной гормональной терапии, нейропротекции, лечения рака молочных желёз и профилактики остеопороза. [4]

На сегодняшний день – Эстеретта - оригинальный инновационный контрацептив с натуральным селективным эстрогеном – эстетролом и дроспиреноном.

Эстеретта – новый класс гормональной контрацепции для всех женщин, нуждающихся в контрацептивной защите.

Заключение

Эстетрол – первый натуральный эстроген, обладающий уникальным профилем селективной тканевой активности, отличный от всех других эстрогенов. Демонстрирует минимальное влияние на метаболизм печени, гемостаз, липиды, ренин-ангиотензиновую систему и молочную железу. Имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий и не включается в энтерогепатическую рециркуляцию.

Сочетание эстетрола и дроспиренона в новом КОК в режиме 24/4 обеспечивает высокую эффективность контрацепции с отличным контролем цикла, характеризующимся регулярными кровотечениями отмены и минимальными межменструальными кровотечениями, высокий уровень удовлетворенности женщин, а также хороший профиль переносимости и безопасности.

Новый КОК продемонстрировал минимальное влияние на функцию печени, показатели гемостаза, имеет благоприятный метаболический профиль с ограниченным влиянием на метаболизм липидов (включая минимальное влияние на триглицериды) и толерантность к глюкозе у женщин в возрасте 16–50 лет включительно с ИМТ $\leq 35,0$ кг/м². Женщины, принимавшие КОК на основе

эстетрола и дроспиренона, отметили благоприятное влияние на самочувствие и контроль массы тела.

Список литературы

1. Взлет разрешен! «Эстеретта». Руководство продвинутого пользователя: Информационный бюллетень / О.А. Раевская, В.С. Москвичева ; под ред. В.Е. Радзиинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – 4с. ISBN 978-5-907218-55-0
2. Gaspard Ulysse, Taziaux Mélanie, Mawet Marie A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety, *Menopause: August 2020 - Volume 27 - Issue 8* - p 848-857.
3. Габидуллина Р.И. Эстетрол: натуральный эстроген с селективной тканевой активностью в составе нового комбинированного орального контрацептива. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022; 21(5): 70–78. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-5-70-78
4. Инновационная эра гормональной контрацепции: 2022 год – время появления нового препарата. Оценка экспертов. *Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии*. 2022; 3–4: 34–40. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000040
5. 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. Vol. 22. №4. P. 260–267. [PMID: 28641030]
6. Klipping C., Duijkers I., Mawet M. et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone // *Contraception*. — 2021. — Vol. 103. — №4. — P. 213–221. [PMID: 33428907]