

Можливості й переваги естетролу та дроспіренону

А. А. Суханова

Український Державний Інститут Репродуктології, м. Київ

Резюме

Естетрол (Е4) має унікальні фармакологічні властивості і входить до складу перорального контрацептиву — Дровеліс. Унікальність естетролу (Е4) полягає в подвійній дії: агоністичної — на естрогенові рецептори альфа в ядрі та антагоністичної — на мембрані клітин. Естетрол — перший та єдиний природний естроген із селективною активністю в різних тканинах (NEST — NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity). Дровеліс чинить антимінералокортикоїдну та антиандрогенну дію. Поєднання властивостей естетролу та дроспіренону розширює можливості гормональної контрацепції. За допомогою Дровелісу досягається достатній контрацептивний ефект і контроль циклу з нейтральним метаболічним впливом. Дослідження терапевтичних можливостей естетролу (Е4) та препарату Дровеліс продовжуються, особливо у випадках тривалого застосування препарату.

Ключові слова: Дровеліс, естетрол, естрогени, синдром полікістозних яєчників, СПКЯ, акне, гіперандрогенія, гормональна контрацепція, комбіновані пероральні контрацептиви.

PERSPECTIVES AND ADVANTAGES OF ESTETROL AND DROSPIRENONE

А. А. Sukhanova

Ukrainian State Institute of Reproduction, Kyiv

Resume

Estetrol has unique pharmacological properties. Estetrol E4 is a part of the oral contraceptive (COC) — Drovelis. The unique value of estetrol E4 is based on its dual role on estrogen receptors alpha (ER α) in the nucleus (agonistic) and antagonistic role on the cell membrane. Estetrol is the first and only natural estrogen with selective activity in various tissues “NEST” (NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity). Drovelis has antimineralocorticoid and antiandrogenic effects. The combination of the properties of estetrol and drospirenone expands the possibilities of hormonal contraception. Drovelis has a sufficient contraceptive effect and cycle control with a neutral metabolic effect. Research into the therapeutic potential of estetrol E4 and Drovelis continues, especially with long-term use of the drug.

Key words: Drovelis, estetrol, estrogens, PCOS, acne, hyperandrogenism, hormonal contraception, combined oral contraceptives.

У світі постійно відбуваються динамічні зміни. З відкриттям нових ефектів естетролу (Е4) розпочалась новітня ера гормональної терапії та контрацепції. Естетрол має унікальні фармакологічні властивості завдяки деяким особливостям його формули, одна з яких — це наявність 4-х гідроксильних груп, на відміну від естрадіолу, який має лише 2 групи ОН. Естетрол (Е4) переважно виводиться із сечею і вже є кінцевим продуктом свого метаболічного шляху та естрогенів. Так як естетрол є кінцевим продуктом метаболізму естрогенів, він не піддається вторинній трансформації в естріол (Е3 — кінцевий метаболіт естрогенів невагітної жінки) або естрадіол (Е2), чи естрон (Е1), а як відомо, такі реакції відбуваються між Е2, Е1 та Е3. Доведено, що існує прямий вплив естрогенів на організм та опосередкований за рахунок метаболітів. Наявність метаболітів визначає додаткові, як бажані, так і небажані реакції. Присутність мета-

болітів і динамічна зміна їх концентрації з плином часу пояснює неможливість прогнозувати побічні реакції естрогенів. Основні метаболіти естрогенів (за винятком Е4, який не має метаболітів): 2-гідроксиестрон, 16 α -гідроксиестрон, 4-гідроксиестрон. Кожен із цих метаболітів виконує різні функції в організмі: 2-гідроксиестрон має безліч переваг для здоров'я, завдяки блокуванню сильніших естрогенів, які сприяють проліферації клітин і можливому росту раку. І навпаки, 16- α -гідроксиестрон і 4-гідроксиестрон збільшують проліферацію клітин. Високі рівні 16- α -гідроксистерону пов'язані із запаленням, надлишковим рівнем жирних кислот омега-6, ожирінням, гіпотиреозом і токсичною дією деяких хімічних сполук, які мають спорідненість до естрогенових рецепторів, а 4-гідроксиестрон за високих рівнів може пошкоджувати ДНК і бути причиною утворення змінених ракових клітин [1].

Таким чином, Естетрол (Е4) не має метаболітів — 16- α -гідроксиестрон і 4-гідроксиестрон, тому фармакологічні реакції на Е4 завжди прогнозовані не залежно від кількості і співвідношення метаболітів [2, 3].

Унікальність естетролу (Е4) полягає у відсутності залежності його фармакокінетики від ферментних систем печінки. Певні стани в печінці, прийом інших препаратів, які метаболізуються через систему цитохромів, не впливають на метаболізм та ефекти Е4. Естетрол чинить сприятливий вплив на ліпідний обмін, спостерігається менш виражений вплив на рівень тригліцеридів порівняно з етинілестрадіолом [4, 5]. Дослідження, проведене серед жінок у постменопаузі, які отримували різні дози Е4 (2, 10, 20 або 40 мг) протягом 28 днів, показало дозозалежне зниження концентрації ліпопротеїнів низької щільності та збільшення ліпопротеїнів високої щільності за відсутності



ДЛЯ ТИХ, ХТО ЗМІНЮЄ ПРАВИЛА ГРИ...

ПЕРШИЙ NEST

Дровеліс
Контрацепція
без компромісів



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського препарату ДРОВЕЛІС.

Склад, діючі речовини: дроспіренон 3 мг, естетролу моногідрат 14,2 мг; та допоміжні речовини. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих органів. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A18.

Показання. Для пероральної контрацепції. **Протипоказання.** Оскільки епідеміологічні дані щодо комбінованих гормональних контрацептивів (КГК), що містять естетрол, поки відсутні, вважається, що протипоказання для КГК, що містять етинілестрадіол, є застосовними для препарату Дровеліс. КГК не слід застосовувати при нижчезазначених станах: наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ); наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ); наявність тепер або в анамнезі тяжкого захворювання печінки; тяжка або гостра ниркова недостатність; наявність тепер або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології та ін. Якщо будь-який зі станів виникає вперше під час застосування препарату Дровеліс, прийом препарату слід негайно припинити.

Спосіб застосування та дози. Приймати одну таблетку на добу протягом 28 днів поспіль. Таблетки необхідно приймати щодня приблизно в один і той самий час, у разі необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини, у порядку, зазначеному на блістерній упаковці.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були метрорагія, головний біль, акне, вагінальна кровотеча та дисменорея.

Умови зберігання. Цей лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Виробник. БАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Німеччина.

Реєстраційне посвідчення № UA/20281/01/01. Інструкція затверджена/Зміни внесені:

Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2101 від 11.12.2023 р.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



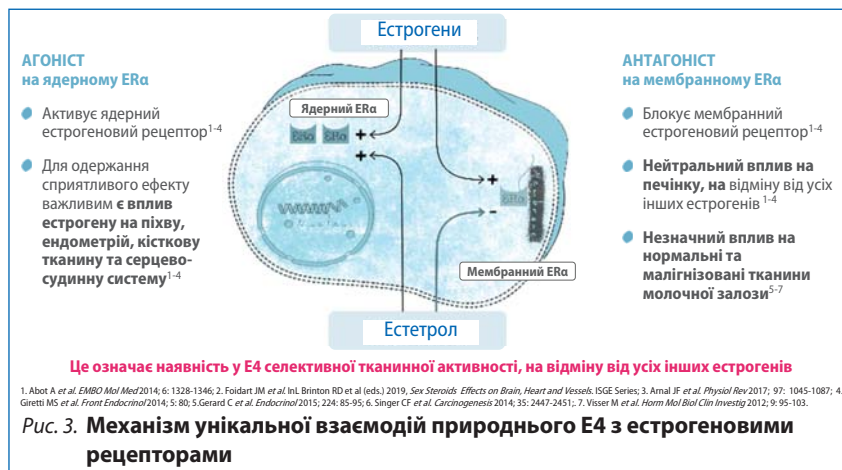
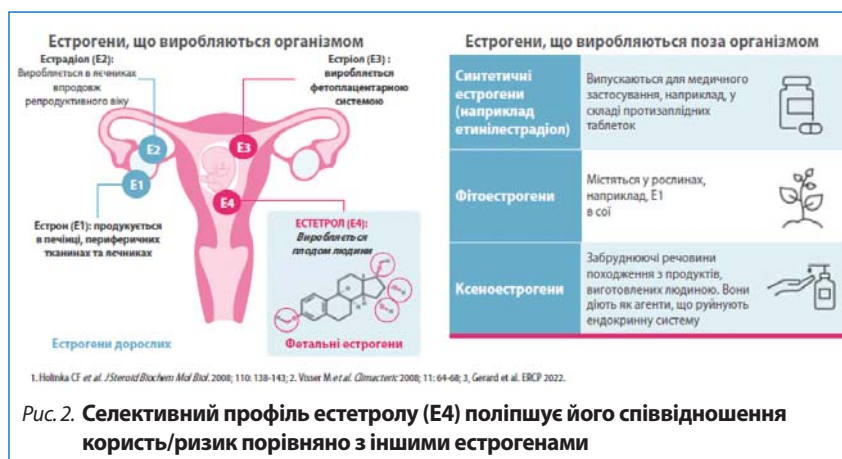
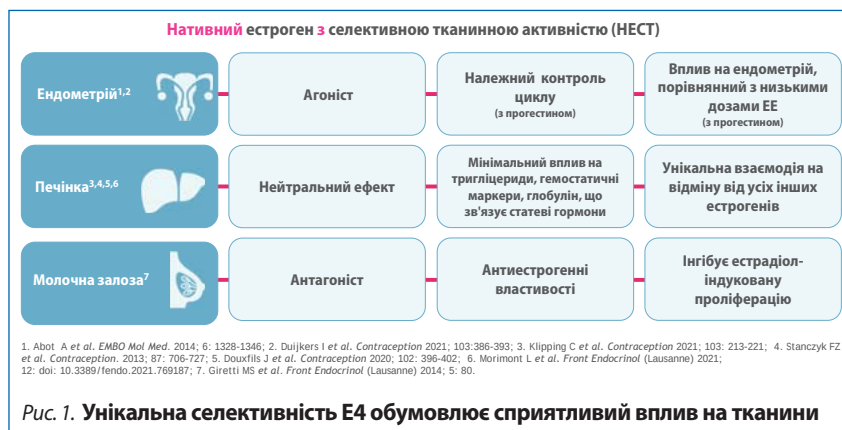
GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.gedeonrichter.com



зміни рівня тригліцеридів [6]. В печінці під дією естеролу (Е4) спостерігається стабільний рівень глобулін- і кортикоїд-зв'язуючих білків [4], що пояснює відсутність станів, які пов'язані з дефіцитом кортизолу та андрогенів (наприклад, зберігається лібідо, відсутні ризики астеничного і запального синдрому). Естерол (Е4) не чинить впливу на ангіотензин і С реактивний білок, що важливо для функціонування серцево-судинної системи (ангіотензин — фактор підвищення тиску і впливу на судини і серцевий м'яз). Естерол (Е4) — єдиний природний естроген,

який не стимулює затримку води. Тому Е4 характеризується нейтральним впливом на індекс маси тіла, метаболізм та гемостатичну систему (прогнозується низький ризик тромбозів).

Унікальність естеролу (Е4):

- подвійний вплив на естрогенові рецептори альфа (ERα) в ядрі (агоністична дія) або на мембрані (антагоністична дія) (рис. 3);
- перший та єдиний саме природний естроген із селективною активністю в різних тканинах, скорочена назва ан-

гліської «NEST» — NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity.

В організмі естрогени зв'язуються з естрогеновими рецепторами — альфа-рецепторами, що сприяють росту клітин, і бета-рецепторами, які інгібують ріст клітин. Кожен тип естрогену зв'язується з цими рецепторами з різним ступенем спорідненості, що призводить або до проліферації клітин, або до її пригнічення. Альфа-естрогенові рецептори поділяються на ядерні (nERα) та мембранні α-естрогенові рецептори (mERα). На відміну від селективних модулаторів естрогенових рецепторів (SERMs), новий перший природний естроген естерол (Е4) відкрив клас природних естрогенів із селективною активністю в тканинах (NEST) з унікальною подвійною роллю (рис. 1, 2). Естерол (Е4) по різному впливає на різні тканини саме через агоністичну або антагоністичну активність на естрогенових рецепторах. На відміну від SERM та інших естрогенів Естерол (Е4) активує ядерні α-естрогенові рецептори, але при цьому є антагоністом мембранних естрогенових рецепторів (рис. 3) [7–9]. Англійське визначення «NATIVE» та «Selective Tissue-activity» найбільш точно передає його властивості; естерол «природний» — тому що в організмі існує саме такий аналог, на відміну від етинілестрадіолу, який не має відповідного аналогу в організмі, тож вважається синтетичним. Естерол «природний», також тому, що виробляється з рослинної сировини [10].

Селективна активність естеролу (Е4) полягає в тому, що він індивідуально взаємодіє з рецепторами в різних тканинах, що обумовлює його різні ефекти (рис. 1). Селективний профіль естеролу (Е4) може покращити його співвідношення користь/ризик порівняно з іншими естрогенами (рис. 2). Естерол (Е4) поводить, як агоніст естрогену в наступних тканинах (на моделях щурів): у кістках, міометрії, ендометрії та головному мозку, судинах, а як антагоніст — в тканинах молочної залози [11–13].

Позитивний вплив естеролу Е4 на серцево-судинну систему реалізується за рахунок впливу на мембранні ERα ендотеліальних клітин судин, внаслідок чого посилюється синтез оксиду азоту (NO) і відбувається розширення судин [11].

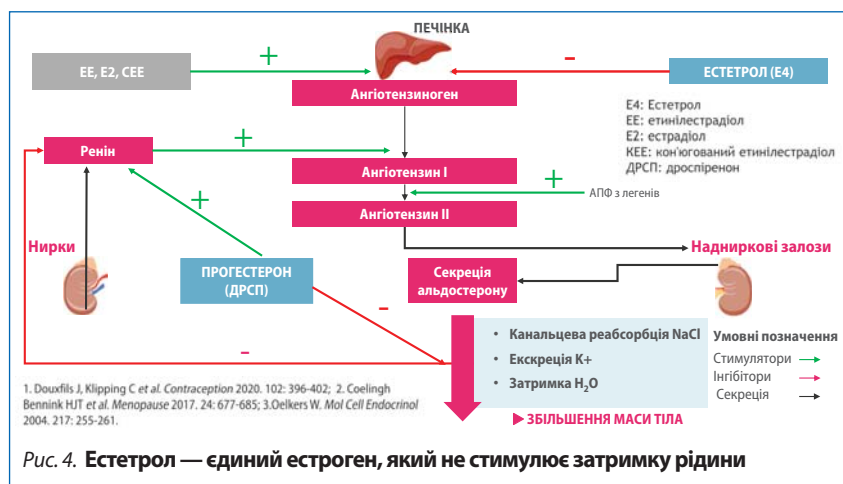
Позитивна нейропротекторна дія естеролу (Е4) відбувається за рахунок експресії алопрегнанолону та β-ендорфіну,

їх концентрація в сироватці крові збільшується, внаслідок чого спостерігалась активація різних ділянок головного мозку (лобова кора, гіпокамп і гіпофіз) (моделі на щурах) [13, 14].

На пухлинну тканину молочної залози E4 діє як антагоніст естрогену в присутності E2; E4 зменшує проліферацію клітин раку молочної залози [15, 16]. Ця особливість надає можливості застосовувати E4 так само як і селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM), втім E4 (NEST) має меншу кількість побічних ефектів, ніж тамоксифен (припливи, нудота, гіпертензія, тромбоемболізм, гіперплазія ендометрія) [17, 18]. E4 діє як антагоніст естрогену на моделі ракових клітин молочної залози щурів, індукованих диметилбензантраценом, запобігає розвитку нових пухлин, а також стимулює регресію раніше існуючих [19, 20], хоча має слабку проліферативну активність на пухлинних клітинах MCF-7 молочної залози [18]. Дослідження, що стосуються вивчення впливу E4 на молочні залози, обмежені, але проводяться і є перспективними, особливо в онкології.

Гемостатичні параметри E4 вивчали *in vitro* та *in vivo*. У дослідженні *in vitro* на ендотеліальних клітинах пупкових вен людини вивчали вплив E4 на фібринолітичну систему, а також оцінювали його вплив на здатність ендотеліальних клітин до міграції [21]. Експресія інгібітора активатора плазміногену 1, урокіназного активатора плазміногену і тканинного активатора плазміногену збільшувалася залежно від дози E4 (E4 виявився менш ефективним, ніж еквімолярні кількості E2). На фоні естетролу (E4) збільшена здатність ендотеліальних клітин до міграції, тому можна припустити, що E4 може регулювати фібринолітичну білкову систему в ендотеліальних клітинах [21]. Вплив E4 на процес тромбоутворення в артеріях і венах також вивчали на моделях мишей. E4 збільшував час кровотечі з хвоста миші, знижував імовірність як артеріального, так і венозного тромбозу, а також гострого тромбоемболізму. E4 знижує адгезію тромбоцитів (*in vivo*) в цільній крові в умовах артеріального потоку на колагеновій матриці.

Естетрол (E4) входить до складу перорального контрацептиву (КПК) — Дровеліс. Підбір дози естетролу (E4) — 15 мг в Дровеліс вивчали за участі > 3500 жінок. Результати клінічних досліджень підтвердили, що доза E4 15 мг є оптимальною і



безпечною в поєднанні з дроспіреноном, оскільки продемонстровані хороші контрацептивні властивості та контроль циклу, гарна переносимість, обмежений вплив на печінку, параметри та фактори згортання крові без гіперестрогенії. Різні речовини, які спрямовані на один і той самий рецептор, можуть потребувати різної дози для отримання однакового ступеня фармакодинамічного ефекту (ефективність та безпека).

E4 — природний селективний естроген, відмінний від E2 або інших модифікованих естрогенів, таких як етинілестрадіол (EE) або естрадіол. Отже, його активність в організмі в перерахунку на міліграми безпосередньо не може порівнюватися з активністю інших естрогенів. Фармакологічно активна доза E4 становить 15 мг, оскільки фармакологічні дослідження з E4 *in vitro* та *in vivo* показали, що він виявляє дозозалежні естрогенні реакції з ефективністю, яка оцінена в 1/10 або 1/20 від ефективності EE, залежно від параметра [22–24].

До складу Дровеліс крім природного естетролу входить дроспіренон (ДРСП — похідний прогестин від 17-α-спіролактону). ДРСП має деяку фармакологічну схожість зі спіронолактоном, але більш близький до ендогенного прогестерону, ніж будь-який інший синтетичний прогестаген, особливо з точки зору його антимінералокортикоїдної та антиандрогенної дії. Поєднання властивостей естетролу та дроспіренону запобігає утворенню надлишку води в тканинах (за рахунок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи), розширює можливості гормональної контрацепції (достатній контроль артеріального тиску, відсутність скарг, які пов'язані з надлишком і затримкою рідини в тканинах:

мастодінія, масталгія, головний біль, набряклість, здуття живота тощо). ДРСП чинить антагоністичну дію та протидіє альдостерону, зменшує затримку рідини та запобігає підвищенню артеріального тиску, що відмічають при застосуванні КПК, які містять EE та інші прогестини, а природний естетрол E4 має нейтральну дію (не стимулює синтез альдостерону та кортизолу за рахунок відсутності метаболізму в печінці, впливу на синтез та зв'язування з транспортними білками кортизолу, альдостерону, тестостерону) (рис. 4). Клінічний вплив ДРСП, естетролу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему може бути важливим й ефективним у пацієнок з передменструальним дисфоричним розладом [25].

E4 у складі Дровеліс чинить менший вплив на стимуляцію коагулянтних білків порівняно з етинілестрадіолом [26]. Дровеліс продемонстрував менш виражені зміни у факторах тромбоутворення порівняно з EE 20 мкг/дроспіренон 3 мг і менші зміни порівняно з EE 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг. Це може означати низький потенціал розвитку венозного тромбоемболізму (ВТЕ) і свідчити про нижчий ризик або подібний до КПК EE 30 мкг/ЛНГ 150 мкг, але популяційні дані поки що відсутні. Під час клінічних досліджень Дровеліс (об'єднані фази II та III досліджень) зареєстрований один випадок ВТЕ, оціночна річна частота ВТЕ була відносно низькою (3,66 на 10 000 жінок-років). Про цей відносно низький ризик також повідомляли в нещодавньому дослідженні, яке використовувало визначення резистентності до активованого С-реактивного білка як предиктора ВТЕ [27].

Існує припущення, що Дровеліс може бути призначений жінкам з менструаль-



ною мігренню через потенційно нижчий серцево-судинний та ВТЕ-ризик порівняно з КПК, що містять синтетичні естрогени [28].

Дровеліс відкриває нові можливості в контрацепції, а саме позитивно впливає на якість життя, не треба йти на компроміси, а саме адаптуватись, коли виникають побічні явища, щоб отримати контрацептивний або терапевтичний ефекти (при синдромі полікістозних яєчників, акне, передменструальному синдромі та інших станах). На фоні прийому Дровеліс жінки відзначають позитивне сприйняття свого фізичного, психологічного та соціального стану (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form — Q-LES-Q-SF) [29], також відмічається достатній контроль циклу та задовільне лібідю.

Отже, Естетрол (Е4), Дровеліс — це нові напрями в ендокринній гінекології. Естетрол (Е4) — перший і єдиний природний естроген із селективною активністю NEST. Наразі дослідження II і III фази показали багатообіцяючі результати щодо застосування Дровеліс, який демонструє достатній контрацептивний ефект і контроль циклу з нейтральною метаболічною дією. Дослідження терапевтичних можливостей естетролу Е4 та Дровеліс продовжуються особливо при тривалому застосуванні препарату. Селективність і природність естетролу дає нові можливості і рішення як для лікарів так і жінок.

Література

- Sepkovic DW, Bradlow HL. Estrogen hydroxylation: the good and the bad. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1155(1):57-67.
- Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJ. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11(1):31-40. DOI:10.1080/13697130802056511.
- Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008;11(1):64-8. DOI:10.1080/13697130802050340.
- Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric*. 2008;11(1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814.
- Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric*. 2008;11(1):47-58. DOI:10.1080/13697130802073425.
- Coelingh Bennink HJ, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Climacteric*. 2017;20(3):285-9. DOI:10.1080/13697137.2017.1291608.
- Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014;6(10):1328-46. DOI:10.15252/emmm.201404112.
- Valera MC, Noirrit-Essclan E, Dupuis M, et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;477:132-9. DOI:10.1016/j.mce.2018.06.010.
- Benoit T, Valera MC, Fontaine C, et al. Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation. *Am J Pathol*. 2017;187(11):2499-507. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.07.013.
- Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. Unique Vascular Benefits of Estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). Springer: Cham, Switzerland, 2019; p 169-95.
- Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(1-2):85-9. DOI:10.1016/j.jsbmb.2008.12.013.
- Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric*. 2008;11(1):2-14. DOI:10.1080/13697130701798692.
- Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, et al. Effect of estetrol on Beta-Endorphin level in female rats. *Steroids*. 2015;95:104-10. DOI:10.1016/j.steroids.2015.01.003.
- Pluchino N, Santoro AN, Casarosa E, et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:285-90. DOI:10.1016/j.jsbmb.2014.04.011.
- Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:80. DOI:10.3389/fendo.2014.00080.
- 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.
- Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, doselimiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833-42. DOI:10.1007/s00432-020-03472-8.
- Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981;98(1):73-80. DOI:10.1530/acta.0.0980073.
- Coelingh Bennink HJ, 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(1):29. DOI:10.1080/13697130802040325.
- Visser M, Kloosterboer HJ, Bennink HJ. Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2012;9(1):95-103. DOI:10.1515/hmbci-2012-0015.
- Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas*. 2017;99:1-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.005.
- 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. *BJOG* 2021.
- Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, et al. (2022) A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 27: 373–383.
- Creinin M.D., Westhoff C.L., Bouchard C. et al. (2021) Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*, 104(3): 222-8. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.05.002.
- Rapkin A.J., Sorger S.N., Winer S.A. (2008) Drospirenone/ethinyl estradiol. *Drugs Today (Barc)*, 44: 133–145.
- Creinin M.D., Cagnacci A., Spaczynski R.Z. et al. (2024) Experts' view on the role of oestrogens in combined oral contraceptives: emphasis on oestetrol (E4). *Front. Glob. Womens Health*, 5: 1395863. doi: 10.3389/fgwh.2024.1395863.
- Douxflis J., Bouvy C., Morimont L. (2023) Evaluation of activated protein C resistance using thrombin generation test. *Methods Mol. Biol.*, 2663: 211–224. doi: 10.1007/978-1-0716-3175-1_12.
- Nappi R.E., Tiranini L., Sacco S. et al. (2022) Role of estrogens in menstrual migraine. *Cells*, 11: 18–25. doi: 10.3390/cells11081355.
- Apter D., Zimmerman Y., Beekman L. et al. (2017) 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*, 22: 260–267.

Надійшла: 02.06.2024

Відомості про автора

Ауріка Альбертівна Суханова, доктор медичних наук, професор, Голова комісії з лікувальної роботи Українського Державного Інституту Репродуктології, автор 125 наукових робіт, 7 патентів на винахід. Член Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE).

