

Эффективность и безопасность нового орального контрацептива на основе эстрадиола (эстрадиола валерат / диеногест)

Обзор клинических исследований

В.И. Пирогова, Р.С. Семчишин
ФПДО ЛНМУ им. Данила Галицкого

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность нового орального контрацептива (ОК), содержащего эстрадиола валерат (Э2В; 1 мг Э2В эквивалентен 0,76 мг 17 бета-эстрадиола) и диеногест (ДНГ).

Дизайн исследования: многоцентровое, открытое, несравнительное исследование из 20 циклов проведено в Германии, Австрии и Испании среди здоровых женщин в возрасте 18–50 лет. Э2В/ДНГ применяли с использованием пошагового снижения дозы эстрогена и пошагового повышения дозы прогестина в течение 26 дней (3 мг Э2В – в 1–2-й дни, 2 мг Э2В / 2 мг ДНГ – в 3–7-й дни, 2 мг Э2В / 3 мг ДНГ – в 8–24-й дни, 1 мг Э2В – в 25–26-й дни, плацебо – в 27–28-й дни). Первичным критерием результата применения данного ОК служило количество беременностей на фоне приема препарата в подгруппе 18–35-летних женщин. Эффективность контрацепции оценивали путем определения индекса Перла (количество беременностей на 100 женщино-лет приема). При окончательном осмотре определяли уровень удовлетворенности женщин лечением.

Результаты: в рамках исследования 1377 женщин применяли препарат Э2В/ДНГ, из них у 13 пациенток на фоне лечения наступила беременность (нескорректированный индекс Перла – 0,73), шесть – вследствие ошибки метода (скорректированный индекс Перла – 0,34). В подгруппе из 998 женщин в возрасте 18–35 лет зафиксировано 12 беременностей (нескорректированный индекс Перла – 0,94), 5 – вследствие ошибки метода (скорректированный индекс Перла – 0,40). Большинство женщин (79,5%) были либо удовлетворены, либо очень удовлетворены лечением. Побочные явления, связанные с лечением (связь рассматривалась как возможная), наблюдались у 19,8%. В целом на протяжении 20 циклов лишь 10,2% исследуемых преждевременно прервали лечение из-за побочных явлений.

Выводы: новый ОК на основе эстрадиола обеспечивает высокоэффективную и надежную контрацепцию благодаря комбинации эстрадиола валерата (Э2В) и диеногеста (ДНГ) в режиме динамических дозировок на протяжении 26 дней приема активных таблеток и 2 дней – плацебо. Препарат хорошо переносится и ассоциируется с высокой степенью удовлетворенности потребителей и низким показателем прерывания лечения.

Ключевые слова: индекс Перла, эстрадиола валерат, диеногест, оральный контрацептив, Клайра.

Введение

Оральные контрацептивы (ОК) с момента появления в 60-е годы XX ст. значительно изменились с точки зрения свойств и доз. В частности, были внедрены новые прогестины, которые по свойствам ближе к естественному прогестерону [1], также снизились дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) до 15 мкг [2]. Дополнительные разработки, по которым проводятся клинические исследования, включают частичное или полное замещение ЭЭ 17-бета-эстрадиолом (Э2) [3–11].

Данные литературы свидетельствуют, что ОК, содержащие Э2, эффективны в подавлении овуляции и обеспечивают эффективную контрацепцию [3–11]; однако до настоящего времени такие препараты ассоциировались с нарушениями менструального цикла и субоптимальным его контролем [3–5, 7–11], а также с факторами, которые могут привести к прекращению применения ОК [12].

По клиническим данным, в отличие от предыдущих Э2-содержащих ОК, новый препарат Э2В/ДНГ (1 мг Э2В эквивалентен 0,76 мг Э2) эффективен в подавлении овуляции [13], характеризуется приемлемым контролем цикла [14], практически не влияет на параметры обмена веществ [15, 16] и обеспечивает стабильный уровень Э2 в течение всего цикла [17].

Цель данного исследования: изучить контрацептивную эффективность, безопасность и переносимость Э2В/ДНГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоцентровое открытое несравнительное исследование из 20 циклов (протокол № 306660; ClinicalTrial.gov. № NCT00185289) проведено в 18 центрах Австрии, 27 центрах Германии и 5 центрах Испании с апреля 2004 г. по июль 2006 г., в соответствии с этическими принципами, основанными на Хельсинской декларации и сформулированными на Международной конференции по Надлежащей клинической практике. Протокол исследования утвержден Этическим комитетом Медицинского совета в Берлине.

Объект исследования

Критерием включения в исследование были здоровые женщины в возрасте 18–50 лет, нуждающиеся в контрацепции. Критерии исключения: противопоказания к использованию ОК, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², а также курение женщин старше 30 лет.

Предмет исследования

Женщины получали Э2В/ДНГ-содержащий ОК на протяжении 20 циклов (по 28 дней): 3 мг Э2В – в 1–2-й дни, 2 мг Э2В / 2 мг ДНГ – в 3–7-й дни, 2 мг Э2В / 3 мг ДНГ – в 8–24-й дни, 1 мг Э2В – в 25–26-й дни, плацебо – в 27–28-й дни. Участницы ежедневно принимали по 1 таблетке, перерывов не было. В первом цикле лечения первую таблетку получали в первый день кровотечения отмены. Препарат принимали утром или вечером, интервал между приемами составлял примерно 24 ч. Если женщины пропускали один прием, им рекомендовали принимать таблетку, как только они об этом вспомнили, в крайнем случае, вместе со следующей.

Оценка в ходе исследования

Участниц исследования оценивали: при отборе (1-й визит); при приеме на лечение (2-й визит); во время 3, 6, 10, 13, 17, 20-го циклов (3–8-й визиты); при окончательном осмотре (либо после 20-го цикла, либо в случае выбывания из исследования), предпочтительно через 10–24 дня после приема последней таблетки (9-й визит).

Эффективность

Первичной переменной эффективности было количество наступивших на фоне лечения беременностей (т. е. незапланированных). Эффективность контрацепции оценивали путем определения индекса Перла (количество беременностей на 100 женщино-лет приема) и соответствующего верхнего предела 95% доверительного интервала (ДИ). Кроме индекса Перла, определялся суммарный коэффициент неудач методом Каплан–Майера, исходя из беременностей, о которых стало известно при лечении.

В исследовании оценивали беременность с точки зрения причины ее наступления: вследствие неправильного применения препарата или неэффективности самого метода. Беременность как наступившая вследствие неправильного использования препарата классифицировалась в таких случаях: участница исследования не соблюдала режим приема таблеток, принимала дополнительные вещества или страдала сопутствующим заболеванием, которое могло повлиять на всасывание ОК, а также в случае рвоты или диареи в течение 4 ч с момента последнего приема таблетки, после чего не приняла вторую таблетку. Источником информации о приеме таблеток и потенциальных причинах предполагаемой неэффективности Э2В/ДНГ были ежедневно заполняемые дневники и/или дополнительная документация.

Дату зачатия определяли с помощью нескольких диагностических методов: дата последнего менструального кровотечения, определение хорионического гонадотропина человека (тест на беременность), гинекологический осмотр и ультразвуковое исследование (УЗИ). В случае расхождений между результатами разных диагностических методов использовали УЗИ в I триместре беременности для определения внутриутробного возраста плода.

Удовлетворенность лечением, эмоциональное и физическое состояние

На заключительном осмотре женщинам предложили субъективно оценить исследуемый препарат. Тематика вопросов включала: общую удовлетворенность, выбор метода контрацепции в будущем, эмоциональное и физическое состояние.

Безопасность

Безопасность препарата изучали исходя из сообщений о побочных явлениях, из данных физических и гинекологических осмотров, во время которых брали мазки из шейки матки (и данные биопсии эндометрия в одной из подгрупп женщин) и определяли основные показатели состояния организма и массы тела. Оценку побочных явлений проводили на 2–9-м приемах. Данные биопсии эндометрия будут представлены в отдельном отчете.

Эпизоды кровотечения

Эпизоды кровотечения регистрировали в ежедневно заполнявшихся дневниках пациента. С помощью метода 90-дневного контрольного периода и на основании результатов

контроля цикла оценивали параметры режимов кровотечений (но они не приводятся в данной работе).

Статистический анализ

Для получения двустороннего 95% ДИ для индекса Перла выбран такой размер выборки, чтобы разница между верхним пределом ДИ и точечной оценкой не превышала 1 с вероятностью, как минимум, 90% при индексе Перла 1. Следовательно, требовались данные из 12 337 циклов женщин в возрасте 18–35 лет. Поскольку период исследования состоял из 20 циклов, и индекс выбывших из него составил приблизительно 30%, в исследование необходимо было включить минимум 1200 женщин в возрасте 18–50 лет (в том числе 881 женщину 18–35 лет), чтобы обеспечить достаточную статистическую достоверность исследования для оценки индекса Перла в общей популяции и в подгруппе 18–35-летних.

Эффективность и безопасность контрацепции анализировали исходя из выборки для полного анализа – Full Analysis Set (FAS). Исследование включало всех женщин, рандомизированных на лечение, которые получили, как минимум, одну дозу исследуемого препарата и имели возможность наблюдаться не менее одного раза после поступления на лечение. Для всего FAS (т.е. женщин в возрасте 18–50 лет) и для подгруппы FAS (т.е. женщин в возрасте 18–35 лет) определены индексы Перла и оценки Каплан–Майера.

Результаты

Распределение участниц исследования

В целом для исследования отобрали 1391 женщину, из них 1377 участниц в возрасте 18–50 лет вошли в FAS. Подгруппа состояла из 998 женщин в возрасте 18–35 лет (72,5%). Курс исследования до конца прошли 1074 участницы (78,0%) (рис. 1). Исходные характеристики исследуемых женщин представлены в табл. 1.

Таблица 1

Исходные характеристики исследуемых женщин

Показатель	Женщины	
	Все (n=1377)	В возрасте 18-35 лет (n=998)
Возраст, лет	30,3±7,9	26,2±4,7
Масса тела, кг	63,8±9,4	63,0±9,2
Индекс массы тела, кг/м ²	22,8±2,9	22,4±2,9
Европеоиды, n (%)	1366 (99,2)	990 (99,2)
Ведут половую жизнь, n (%)	1370 (99,5)	994 (99,6)
Курящие, n (%)	273 (19,8)	271 (27,2)

Примечание: данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

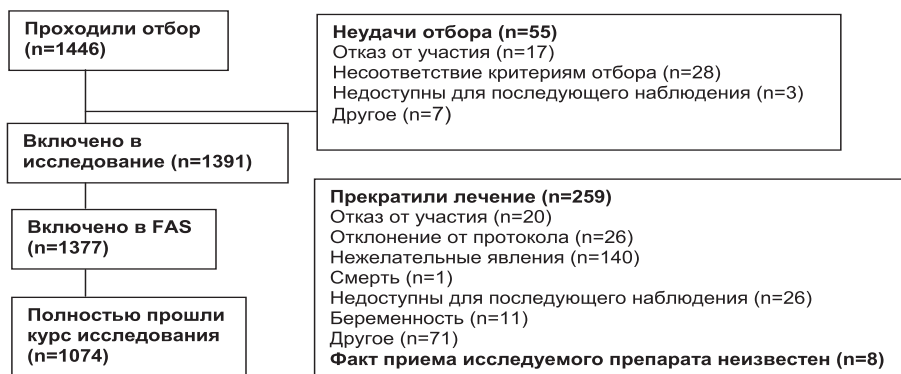


Рис. 1. Количество женщин, которых планировали включить в исследование и которые принимали в нем участие

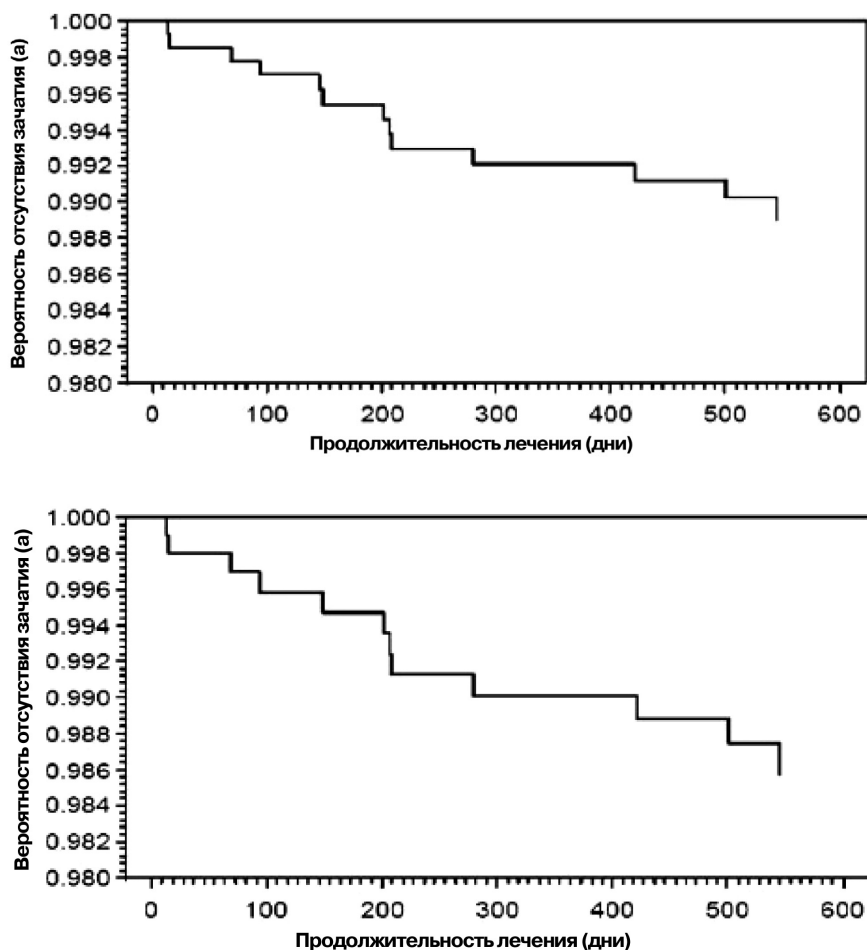


Рис. 2. Оценка Каплан–Майера для суммарного коэффициента неудач среди всех исследуемых женщин (а) и в подгруппе 18–35-летних (б)

Эффективность

Из 30 беременностей, зарегистрированных при исследовании, во время лечения наступило 13, до него – 5, после – 12. Предполагаемые даты зачатия при беременностях, наступивших после лечения, – в диапазоне 1–11 мес после окончания исследования. Зачатие в случае одной из этих беременностей произошло через 14 дней после окончания лечения, но оно не рассматривалось как зачатие «в ходе лечения» и, следовательно, не было включено в расчеты индекса Перла.

Среди всех участниц исследования при применении ОК в течение 23 362 циклов наступило 13 беременностей, что дает нескорректированный индекс Перла 0,73 (верхний предел 95% ДИ – 1,24). Шесть из них связаны с неудачей при правильном использовании метода, что дает скорректированный индекс Перла 0,34 (верхний предел 95% ДИ – 0,73). В подгруппе 18–35-летних при применении ОК в течение 16 608 циклов наступило 12 беременностей, что в результате дает нескорректированный индекс Перла 0,94 (верхний предел 95% ДИ – 1,65). Пять из этих беременностей связаны с неудачей при правильном использовании метода, что в результате дает скорректированный индекс Перла 0,40 (верхний предел 95% ДИ – 0,92).

Оценка Каплан–Майера для суммарного коэффициента неудач при применении препарата на протяжении 20 циклов составила 0,0109 (95% ДИ; 0,0063, 0,0188) среди 18–50-летних и 0,0142 (95% ДИ; 0,0080, 0,0251) в подгруппе 18–35-летних женщин (рис. 2а и 2б).

Таблица 2

Часто встречающиеся побочные явления, связанные с лечением (связь рассматривается как возможная: сообщали ≥1% участниц) среди всех исследуемых женщин (n=1377)

Побочное явление	Число побочных явлений	Количество женщин (%)
Болезненные ощущения в груди	63	50 (3,6)
Акне	37	36 (2,6)
Головная боль	28	26 (1,9)
Метроррагия	26	26 (1,9)
Увеличение массы тела	21	21 (1,5)
Дискомфорт в груди	19	17 (1,2)

Удовлетворенность лечением, эмоциональное и физическое состояние

Большинство женщин (79,5%) указали, что удовлетворены или очень удовлетворены лечением (рис. 3). Кроме того, более 86% женщин отметили, что их эмоциональное и физическое состояние значительно улучшилось, стало лучше или не изменилось во время лечения по сравнению с исходным уровнем (до лечения) (рис. 4). Более 2/3 женщин (67,5%) подтвердили, что в будущем в качестве средства контрацепции хотели бы использовать исследуемый препарат.

Безопасность

Всего 917 женщин (66,6%) сообщили, как минимум, об одном побочном (слабо выраженном) явлении в рамках исследования. Наиболее часто наблюдались назофарингит, головная боль и диарея (соответственно 17,9%, 9,4% и 6,6%). У 43 женщин наблюдалось 59 серьезных побочных явлений. В период исследования зафиксировано 2 случая смерти, не связанные с лечением (несчастный случай, внутричерепная аневризма).

Относительно 5 побочных явлений связь с препаратом рассматривали как возможную: предполагаемый синдром гистоплазмаза глаз (n=1), лейомиома матки (n=1), очаговая узловая гиперплазия печени (n=1), инфаркт миокарда (n=1) и тромбоз глубоких вен (n=1).

Только 272 женщины (19,8%) сообщили о побочных явлениях, которые рассматривали как возможно (вероятно) связанные с лечением. Наиболее часто встречающиеся побочные явления, связанные с лечением, представлены в табл. 2. Всего 140 женщин (10,2%) преждевременно прекратили лечение в рамках исследования из-за побочных явлений, среди них наиболее распространены метроррагия (1,7%), акне (1,0%) и увеличение массы тела (0,9%).

Комментарии

Результаты текущего исследования свидетельствуют, что Э2В/ДНГ-содержащий ОК, который вводят по принципу пошагового снижения дозы эстрогена и пошагового повышения дозы прогестина в течение 26 дней, потом плацебо – в

2 последующих дня, обеспечивает надежную и эффективную контрацепцию (нескорректированный индекс Перла 0,94 – у 18–35-летних; 0,73 – у 18–50-летних женщин). Кроме того, препарат хорошо переносится и ассоциируется с низким уровнем прекращения лечения в течение 20 циклов.

Индексы Перла при приеме Э2В/ДНГ и традиционных ЭЭ-содержащих ОК находятся в одинаковых пределах [2, 18, 19]. Соответственно эффективность контрацепции – в том же диапазоне [3, 4, 6, 7, 10]. Однако в отличие от Э2-содержащих ОК предыдущего поколения, данный препарат ассоциируется с приемлемым режимом кровотечений и профилем контроля цикла.

Это показано в исследовании, в котором сравнивали Э2В/ДНГ с монофазным ОК, содержащим 20 мкг ЭЭ/100 мкг левоноргестрела (ЛНГ), в ходе семи циклов лечения. Пациентки, принимавшие Э2В/ДНГ, сообщили о значительно меньшем количестве дней кровотечения/мазания по сравнению с женщинами, получавшими ЭЭ/ЛНГ (p<0,0001 за 90-дневный контрольный период). В ходе циклов (1–7-й) показатель регулярных кровотечений отмены за цикл при приеме Э2В/ДНГ составил 77,7–83,2%, ЭЭ/ЛНГ – 89,5–93,8% (p<0,0001 за цикл). Более того, продолжительность и интенсивность регулярных кровотечений отмены снизились при приеме Э2В/ДНГ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ. В целом, не зафиксировано существенных различий в частоте возникновения кровотечений внутри цикла при приеме Э2В/ДНГ (10,5–18,6%) и ЭЭ/ЛНГ (9,9–17,1%), p<0,05 за цикл [14].

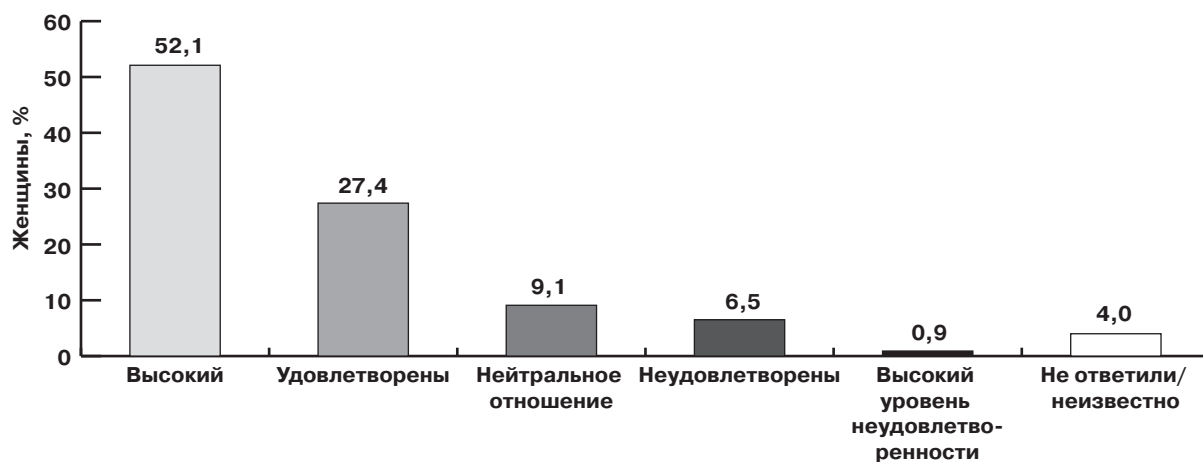


Рис. 3. Уровень общей удовлетворенности лечением среди всех исследуемых женщин

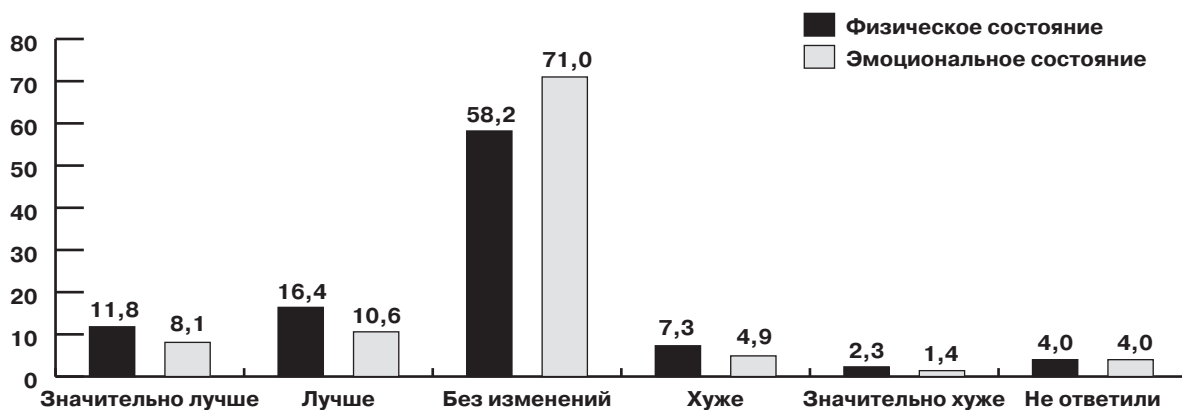


Рис. 4. Изменения в физическом и эмоциональном состоянии во время лечения среди всех исследуемых женщин

В данном исследовании Э2В/ДНГ ассоциировался с хорошо контролируемым и регулярным режимом кровотечений (данные не представлены). Женщины, которые прекратили участие в исследовании из-за нарушений, связанных с кровотечениями, составили 2,5%. Предполагается, что приемлемый уровень контроля цикла [14], а также эффективное подавление овуляции [13] достигнуты благодаря сочетанию ДНГ и Э2В в многофазном режиме с пошаговым снижением дозы эстрогена и пошаговым повышением дозы прогестина, а также сокращенным 2-дневным безгормональным интервалом в 28-дневном цикле, что стало результатом расширенной программы подбора дозы [7, 13].

В данном исследовании большинство женщин, забеременевших на фоне лечения, относились к возрастной подгруппе 18–35 лет. Такая ситуация привела к более высокому индексу Перла (0,94) в этой подгруппе по сравнению с таким во всей популяции исследования (0,73). Этому могут способствовать многочисленные факторы, но, вероятнее всего, основным является более низкий уровень фертильности у женщин старше 35 лет.

Данный препарат характеризовался хорошей переносимостью и ассоциировался с профилем безопасности, аналогичным традиционным ЭЭ-содержащим ОК, применительно к количественному отношению женщин, у которых возникли связанные с лечением побочные явления, и количественному отношению женщин, которые прекратили лечение в связи с такими явлениями [2, 18, 19]. Относительно профиля сердечно-сосудистой безопасности Э2В/ДНГ зафиксирован один случай тромбоза глубоких вен ног после вывиха лодыжки у 40-летней женщины через 9 дней после окончания лечения Э2В/ДНГ. Необходимо отметить, что в это же время вышеуказанная пациентка начала принимать депо-медроксипрогестерона ацетат в качестве средства контрацепции. Кроме того, в рамках данного исследования наблюдался единичный случай инфаркта миокарда у 47-летней пациентки, которая была отобрана для участия в исследовании с нарушением критериев не включения (курящая старше 30 лет). Этот случай свидетельствует о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний при использовании ОК у курящих по сравнению с некурящими, и подтверждает рекомендации Всемирной организации здравоохранения не назначать низкодозовые ОК женщинам старше 35 лет, выкуривающим более 15 сигарет в день [20]. Это еще раз подчеркивает, насколько важно учитывать соответствующие противопоказания к использованию ОК и меры предосторожности перед назначением Э2В/ДНГ.

Э2В/ДНГ ассоциировался с высоким уровнем удовлетворенности лечением у женщин. Выявлено положительное влияние Э2В/ДНГ как на эмоциональное, так и на физическое состояние. Возможные причины этих результатов: (i) стабильный уровень Э2 (в диапазоне, наблюдаемом в ранней фолликулярной фазе спонтанного менструального цикла) поддерживается в течение всего 28-дневного цикла приема Э2В/ДНГ [17]; (ii) препарат имеет сокращенный 2-дневный безгормональный интервал, который мог предотвратить возникновение симптомов, связанных с отменой гормона. Кроме того, исследования по подбору дозы показывают, что препарат содержит оптимальную дозу прогестина ДНГ [13] и низкую дозу Э2В.

Относительно эстрогенного компонента можно предположить, что средняя ежедневная доза Э2В 2 мг оказывает положительное биологическое влияние на матку и яичники, а также на ось «гипоталамус–гипофиз–яичники», что соответствует приблизительно 20 мкг ЭЭ [14, 21, 22]. В то время индукция синтеза белков в печени менее выражена, чем при приеме ЭЭ-содержащих ОК [21, 23–25]. В ча-

стности, результаты двух сравнительных клинических исследований свидетельствуют, что Э2В/ДНГ и монофазный и трехфазный режим ЭЭ/ЛНГ вызывали лишь незначительные изменения в ряде метаболических и гемостатических параметров. Уровень этих изменений при приеме Э2В/ДНГ был ниже, чем при приеме ЭЭ/ЛНГ [15, 16]. Следует отметить, что величина суррогатных параметров в определении риска тромбоза ограничена. С целью оценки безопасности Э2В/ДНГ как при кратковременном, так и при длительном применении, необходимо провести крупномасштабное постмаркетинговое эпидемиологическое исследование.

Прогестинный компонент, ДНГ, обладает высокой специфичностью к прогестероновому рецептору [26]. Более того, ДНГ имеет свойства производных как 19-нортестостерона, так и прогестерона [27]. В результате он обладает уникальными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. ДНГ не проявляет эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной или антиминералокортикоидной активности в человеческом организме [27, 28].

Хотя ДНГ проявляет антиэстрогенную активность, контролируя разрастание эндометрия, вызываемое чрезмерной выработкой эстрогенов, ДНГ не противодействует эффектам эстрогена на уровне рецепторов [27]. Аналогично производным прогестерона, ДНГ проявляет клинически значимую антиандрогенную активность. Он отличается от других производных 19-нортестостерона отсутствием группы 17-альфа-этинила в С17. Более того, в связи с антигонадотропной активностью ДНГ – это прогестин, влияющий непосредственно на эндометрий [27].

В качестве ОК ДНГ существует в сочетании с ЭЭ (30 мкг ЭЭ/2 мг ДНГ; Валетт®/Жанин®). В целом, опыт применения ЭЭ/ДНГ составляет более 8 млн женщино-лет [29]. За последний период подачи отчетов о безопасности препарата его суммарный прием достигает 10 млн женщино-лет (исходя из продаж).

Э2В/ДНГ хорошо переносится благодаря составляющим компонентам с низким потенциалом побочных эффектов, а также динамическому дозированию Э2В и ДНГ с пошаговым снижением дозы эстрогена и пошаговым повышением дозы прогестина. Эта особенность препарата изначально предусматривалась для приемлемого контроля цикла при сохранении надежности и эффективности контрацепции.

Таким образом, Э2В/ДНГ – новый ОК на основе натурального эстрадиола, обеспечивает высокую эффективность и надежность контрацепции, сравнимую с ЭЭ-содержащими ОК. Препарат хорошо переносится. Большинство потребителей Э2В/ДНГ выразили удовлетворенность или высокий уровень удовлетворенности лечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006;12(2):169–78.
2. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive regimen containing the natural oestrogen 17beta-oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86(9):732–6.
3. A randomized, double-blind study of two combined oral contraceptives containing the same progestogen, but different estrogens. *World Health Organization Task Force on Oral Contraception*. *Contraception* 1980;21(5):445–59.
4. Astedt B, Jeppsson S, Liedholm P, Rannevik G, Svanberg L. Clinical trial of a new oral contraceptive pill containing the natural oestrogen 17beta-oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86(9):732–6.
5. Csemiczky G, Dieben T, Coeling Bennink HJ, Landgren BM. The pharmacodynamic effects of an oral contraceptive containing 3 mg micronized 17betaoestradiol and 0.150 mg desogestrel for 21 days, followed by 0.030 mg desogestrel

- only for 7 days. *Contraception* 1996;54(6):333–8.
6. Hirvonen E, Allonen H, Anttila M, et al. Oral contraceptive containing natural estradiol for premenopausal women. *Maturitas* 1995;21(1):27–32.
7. Hoffmann H, Moore C, Zimmermann H, et al. Approaches to the replacement of ethinylestradiol by natural 17beta-estradiol in combined oral contraceptives. *Exp Toxicol Pathol* 1998;50(4–6):458–64.
8. Kivinen S, Saure A. Efficacy and tolerability of a combined oral contraceptive containing 17beta-estradiol and desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996;1:183.
9. Schubert W, Cullberg G. Ovulation inhibition with 17beta-estradiol cyclo-octylacetate and desogestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66(6):543–7.
10. Serup J, Bostofte E, Larsen S, Westergaard J, Lebech PE. Natural oestrogens for oral contraception. *Lancet* 1979;2(8140):471–2.
11. Wenzl R, Bennink HC, van Beek A, Spona J, Huber J. Ovulation inhibition with a combined oral contraceptive containing 1 mg micronized 17beta-estradiol. *Fertil Steril* 1993;60(4):616–9.
12. Rosenberg MJ, Long SC. Oral contraceptives and cycle control: a critical review of the literature. *Adv Contracept* 1992;8(Suppl. 1):35–45.
13. Endrikat J, Parke S, Trummer D, Schmidt W, Duijkers I, Klipping C. 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):218–25.
14. Ahrendt H-J, Makalovar 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(5):436–44.
15. Parke S, Junge W, Mellinger U, Duijkers I, Klipping C. Comparative effects of a four-phasic regimen of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel on haemostatic parameters. *Hum Reprod* 2008;23(Suppl.1):77i.
16. Parke S, Nahum GG, Mellinger U, Junge W. Metabolic effects of a new fourphasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Obstet Gynecol* 2008;111(4(Suppl.)):12S.
17. Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;14(3):221–32.
18. Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception* 2006;74(6):451–7.
19. Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, Benda N, Marr J. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004;70(3):191–8.
20. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. *Journal* [serial on the Internet]; 2004. Available from: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec.pdf>.
21. S. Palacios et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial / *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 149 (2010) 57–62.