

Номегэстрола ацетат – новый прогестаген для оральной контрацепции (обзор литературы)

В.Н.Прилепская[✉], А.Н.Мгерян, Е.А.Межевитинова

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Представленный обзор литературы посвящен изучению высокоселективного прогестагена последнего поколения – номегэстрола ацетата. Показаны его высокий антигонадотропный эффект, селективное влияние на прогестероновые рецепторы и низкое связывание с другими рецепторами, обуславливающие низкую частоту побочных эффектов. Не менее значимы высокая контрацептивная эффективность, приемлемость и отсутствие влияния на параметры гемостаза, липидный спектр крови, молочные железы.

Ключевые слова: номегэстрола ацетат, прогестагены, гормональная контрацепция.

[✉]vPrilepskaya@mail.ru

Для цитирования: Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Номегэстрола ацетат – новый прогестаген для оральной контрацепции (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (3): 17–22.

Nomegestrol acetate – a new progestogen for oral contraception (a review)

V.N.Prilepskaya[✉], A.N.Mgeryan, E.A.Mezhevitinova

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation.
1179974, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

This review of literature is devoted to the study of highly selective progestogen of the last generation – nomegestrol acetate. Showing its high antigonadotropic effect, as well as selective effect on the progesterone receptors, and low binding to other receptors, which results in a low incidence of side effects. No less significant are the high contraceptive efficacy, acceptability and lack of influence on the parameters of hemostasis, blood lipid profile, mammary glands.

Key words: nomegestrol acetate, progestogens, hormonal contraception

[✉]vPrilepskaya@mail.ru

For citation: Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N., Mezhevitinova E.A. Nomegestrol acetate – a new progestogen for oral contraception (a review). Gynecology. 2015; 17 (3): 17–22.

Современные гормональные контрацептивы (ГК) являются наиболее эффективными и безопасными препаратами для предупреждения нежеланной беременности. В последние годы усовершенствованию средств ГК уделяется большое внимание, что связано не только с их эффективностью и безопасностью, но и с терапевтическими и профилактическими эффектами в отношении многих гинекологических заболеваний (предменструальный синдром, дисменорея, менометроррагия, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, мастопатия и др.).

Известно, что исходом непланируемой беременности является искусственный аборт, оказывающий негативное влияние на женское здоровье. Большинство воспалительных заболеваний органов малого таза, патология шейки матки, вторичное бесплодие, эндокринная патология и др. чаще возникают после перенесенных абортов. Необходимо отметить и психологическую травму, переживаемую женщиной после перенесенного аборта.

В последние годы в нашей стране отмечается статистически значимое снижение частоты абортов. Так, по данным Минздрава России, по отношению к 1992 г. число абортов снизилось с 3,6 до 1,06 млн в 2011 г. Число женщин репродуктивного возраста, применявших гормональную контрацепцию, увеличилось на 11,3% [1]. Следовательно, обеспечение женщин полноценной информацией о современных методах гормональной контрацепции будет способствовать сохранению женского здоровья в целом.

С момента синтеза первого комбинированного перорального контрацептива в 1960 г. прошло больше 50 лет, с тех пор ГК стали одним из наиболее популярных методов контрацепции во всем мире. Более 80% женщин, рожденных после 1945 г., использовали те или иные ГК в разные периоды своей жизни [2].

ГК тех времен относились к I поколению контрацептивных препаратов, содержали высокие дозы эстрогенного и прогестагенного компонентов, использовались исключительно в рамках 28-дневного цикла по схеме «21 день

приема и 7 дней перерыва», что имитировало ежемесячный менструальный цикл и вызывало ежемесячное кровотечение отмены, похожее на нормальную менструацию. Препараты этого поколения были высокоэффективными в плане предупреждения нежеланной беременности, однако ассоциировались с высоким числом побочных эффектов и иногда приводили к развитию сердечно-сосудистых осложнений, венозной тромбоэмболии [3].

В последние годы использованию гормональных методов контрацепции посвящено большое количество исследований. Совершенствование ГК направлено на повышение их приемлемости, безопасности и контрацептивной эффективности. За этот период удалось снизить дозу эстрогенного компонента этинилэстрадиола в комбинированных оральных контрацептивах (КОК) с 50 до 35 мкг и менее в 1 таблетке. Были разработаны новые высокоселективные прогестины, что позволило значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и повысить безопасность и переносимость препаратов.

Появление новых режимов дозирования (24/4, 26/2 и т.д.), синтез препаратов, содержащих фолаты, разработка парентеральных методов ГК (имплантаты, пластыри, внутриматочные гормонсодержащие системы, влагалищное кольцо), а также оптимизация режимов их введения позволили повысить приемлемость использования ГК.

Кроме того, в последние годы были разработаны новые эстрогены и прогестины, идентичные натуральным стероидам, что позволило еще больше повысить переносимость и безопасность препаратов.

Синтетический эстроген этинилэстрадиол стал применяться с самого начала внедрения в практику комбинированных эстроген-гестагенсодержащих ГК. Установлено, что применение синтетического эстрогена связано с возможными нарушениями системы гемостаза и цереброваскулярными осложнениями, что в свою очередь определяет основные противопоказания к применению ГК. Таким образом, снижение содержания этинилэстрадиола позволяет

Таблица 1. Активность прогестинов

Прогестины	Биологическая активность					
	Андрогенная	Антиандрогенная	Эстрогенная	Глюкокортикоидная	Антиминералокортикоидная	Антиэстрогенная
Прогестерон	-	(+)	-	+	+	+
Норэтистерон	+	-	+	-	-	+
Левоноргестрел	+	-	-	-	-	+
Гестоден	+	-	-	(+)	+	+
Норгестимат	+	-	-	?	?	+
Диеногест	-	+	-	-	-	+
Дроспиренон	-	+	-	-	+	+
NOMAC	-	(+)	-	-	-	+

Примечание: + – эффективный, (+) – слабо эффективный, - – неэффективный, ? – неизвестно.

уменьшить возможные осложнения и эстрогензависимые побочные эффекты. С 1960 г. доза эстрогена в ГК снизилась почти в 10 раз; самое низкое содержание эстрогенов достигнуто в препарате НоваРинг. Но, несмотря на тенденцию, направленную на максимальное снижение дозы эстрогенов, полностью исключить побочные реакции не удалось. 17 α -этинил-овая группа, содержащаяся в этинилэстрадиоле, повышает пероральную биодоступность этого гормона, но замедляет его печеночный метаболизм, повышая риск метаболических изменений и нежелательных явлений [3]. Следовательно, необходимо использование ГК с эстрогенным компонентом, максимально приближенным по составу к эндогенным гормонам. Были получены идентичные эндогенному эстрогену гормоны: 17 β -эстрадиол и эстрадиола валерат. Эстрадиол оказывает меньшее влияние на систему гемостаза, функцию печени, глобулин, связывающий половые стероиды, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и, следовательно, на сердечно-сосудистую систему. Предпринимавшиеся ранее попытки замены этинилэстрадиола на естественную форму эстрогена – эстрадиол, применявшийся с такими прогестагенами, как дигидроэстрадиол ацетат или норэтистерона ацетат, были безуспешны ввиду плохого контроля цикла. Однако новые исследования, сфокусированные на разработке и внедрении прогестагенов, которые могут использоваться с эстрогеном, идентичным натуральному, и гарантировать хороший контроль цикла, продолжились. Результатом этой работы стало появление таких препаратов, как Клайра, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, и Зоэли, содержащего 17 β -эстрадиол и номегэстрола ацетат (NOMAC) [1].

17 β -эстрадиол в препарате Зоэли биологически идентичен эндогенному эстрогену, вырабатываемому в яичниках: в организме так же, как и эстрадиол, он оказывает минимальное влияние на гемостаз, функцию печени и состояние сердечно-сосудистой системы. Таким образом, оба гормональных компонента, входящих в состав препарата Зоэли (1,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг NOMAC), максимально соответствуют натуральным гормонам.

Значительных успехов удалось достичь и в синтезе прогестагенов. Так, NOMAC – очень близкий эндогенному прогестагену высокоселективный прогестин.

Среди достоинств препарата Зоэли необходимо отметить монофазный режим дозирования: 24 активных таблетки и 4 таблетки плацебо, высокую контрацептивную эффективность – более 99% (индекс Перля 0,38), более короткое и менее интенсивное кровотечение отмены по сравнению с другими ГК, отсутствие влияния на показатели артериального давления, углеводный обмен, систему гемостаза.

Что касается противопоказаний к его применению, то на сегодняшний день нет однозначного мнения по поводу препаратов, содержащих эстрогены, идентичные натуральным, в связи с чем противопоказания остаются такими же, как и для других комбинированных ГК [1].

Связывание с рецепторами

Эффекты большинства прогестагенов связаны с их взаимодействием с прогестероновыми, а также с другими стероидными рецепторами. Клинический эффект на эндометрий и гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось прогесте-

рон обеспечивает посредством соединения именно с прогестероновыми рецепторами.

Необходимо подчеркнуть, что прогестагены того же самого класса не всегда связываются со своими рецепторами, нередко они обладают тропностью к другим стероидным рецепторам – андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным или минералокортикоидным. Следовательно, они влияют на другие органы и ткани [4].

Важной характеристикой прогестагенов является их способность к активации рецепторов не только непосредственным связыванием с ними, но и через коактиваторы или блокирование рецептора через корепрессоры. Клинический, антагонистический эффект прогестагенов зависит от баланса между рецепторами коактиваторов и компрессоров. Связывание прогестерона с другими стероидными рецепторами не всегда проявляется каким-либо клиническим эффектом, который может быть как агонистическим, так и антагонистическим (блокируя рецептор) [5].

Прогестагены с тестостероновым эффектом, вероятнее всего, связываются с рецептором андрогенов, поэтому могут проявлять и их свойства. Таким образом, диеногест, норэтистерон проявляют, скорее, антиандрогенные действия.

Такие прогестагены, как NOMAC, обладают более избирательным влиянием на прогестероновые рецепторы и в целом минимально связываются с другими стероидными рецепторами [1, 5].

Биодоступность и активность различных прогестагенов

Биологический эффект прогестагенов (табл. 1), обычно используемых в КОК, устанавливается прежде всего в исследованиях, проведенных на животных.

При этом спектр фармакологической активности любого прогестагена определяется выраженностью гестагенного эффекта, наличием антиандрогенной, антиэстрогенной, антиминералокортикоидной активности, которые зависят от его химической структуры [4].

Таким образом, как показано в табл. 1, NOMAC обладает выраженным антиэстрогенным и слабым антиандрогенным эффектом и при этом не оказывает влияния на другие стероидные рецепторы.

NOMAC

NOMAC – высокоселективный прогестаген, максимально эффективный агонист прогестероновых рецепторов, синтезированный из 19-норпрогестерона [1]. В исследованиях, проведенных на животных, показано, что его умеренная антиандрогенная активность не сочетается с его андрогенным эффектом. Этот прогестаген лишен каких-либо существенных агонистических или антагонистических эффектов на эстрогеновые рецепторы. Во многих исследованиях показано, что NOMAC обладает более высоким антиэстрогенным свойством, чем медроксипрогестерон, мегестрол, норэтистерон, хлормадинон или дигидроэстрадиол ацетат (табл. 2). При этом NOMAC оказывает минимальное влияние на глюкокортикоидные рецепторы [5, 12]. В то же время необходимо подчеркнуть, что итоговые результаты данного клинического исследования окончательно не ясны.

Таблица 2. Избирательная чувствительность

Прогестины	Тропность к рецепторам, %				
	Прогестерона	Андрогенов	Эстрогенов	Глюкокортикоидов	Минералокортикоидов
Прогестерон	50	0	0	10	100
Норэтистерон	75	15	0	0	0
Левоноргестрел	150	45	0	1	75
Гестоден	90	85	0	27	290
Норгестимат	15	0	0	1	0
Диенгест	5	10	0	1	0
Дроспиренон	35	65	0	6	230
NOMAC	125	42	0	9	0

Фармакокинетические особенности

Фармакокинетика NOMAC была изучена на основании результатов 10 предварительных исследований, включавших здоровых женщин в пре- и постменопаузе [12]. Абсолютная биодоступность NOMAC составила 63%. Пиковые плазменные концентрации (C_{max}) были достигнуты в течение 2–3 ч после перорального приема; найдена линейная корреляция между дозой NOMAC, C_{max} и площадью под кривой «концентрация–время» (AUC) в дозах 5–100 мг в день. В одном из исследований C_{max}, соответствующая 7,21 нг/мл, была достигнута через 3,33 ч после единственного приема NOMAC в дозе 3,75 мг. Клиренс NOMAC составлял 289,9 л/ч, время полувыведения ~50 ч. Повторный прием NOMAC был ассоциирован с небольшим его накоплением, а стабильное состояние достигнуто после 5 дней применения. Как было показано, метаболизму NOMAC способствовали печеночные ферменты, такие как цитохром P450 (CYP), система CYP3A3, 3A4 и 2A6 с гидроксилированием к 6 основным метаболитам, у которых есть минимальная прогестагенная деятельность [5].

Установлено, что существует клинически значимое взаимодействие между NOMAC и ингибиторами CYP3A4 или индукторами, такими как кетоконазол и рифампицин, соответственно, так же как с некоторыми антиэпилептическими препаратами. Прогестаген и его метаболиты были выделены частично с мочой, а большая часть – с калом. Также показано, что рацион питания не вызывает клинически значимых изменений в фармакокинетике NOMAC. В исследованиях показано, что к существенному эффекту приводит комбинация 3,75 мг NOMAC с 1,5 мг эстрадиола (или в двойной дозе).

Контрацептивные эффекты

NOMAC обладает избирательными контрацептивными свойствами. Его контрацептивный эффект был рассмотрен в исследовании по влиянию NOMAC на цервикальную слизь женщин. Было установлено, что под его влиянием отмечаются изменения цервикальной слизи, аналогичные лютеиновой фазе цикла, достаточные, чтобы предотвратить проникновение спермы и ее транспорт в полость матки. При пероральном назначении NOMAC в дозах 2,5 или 5,0 мг в день с 5–25-го дня менструального цикла у 13 здоровых женщин репродуктивного возраста, занимающихся велоспортом, отмечались подавление овуляции, снижение циклического выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона и уровня прогестерона. NOMAC в дозе 1,25 мг в день вызвал самое большое подавление уровня фолликулостимулирующего гормона. Это открытие может быть связано с постоянным эндогенным уровнем эстрадиола, который, как правило, должен был проявить антагонистический эффект по отношению к фолликулостимулирующему гормону. Сильный антигонадотропный эффект был также продемонстрирован во 2-м исследовании, где NOMAC был назначен в дозе 5 мг в течение 21 дня у 10 женщин. На основании контрацептивного эффекта NOMAC, уровня плазменного эстрогена, прогестерона и фолликулярного роста исследователи пришли к выводу, что NOMAC эффективно подавляет овуляторную функцию яичников. Кроме того, показано, что на фоне приема NOMAC отмечается существенное снижение уровня плазменного ЛГ,

циклического выброса ЛГ, а также выброса ЛГ под влиянием гонадотропного гормона [6, 8].

В исследовании, проведенном в течение 1-го года, показана эффективность подкожного введения препарата, содержащего 55 мг NOMAC. Оценка эффективности проводилась на основании гистологического исследования эндометрия и яичниковой функции у женщин репродуктивного возраста. Было показано существенное снижение фолликулярного роста и эндометриального кровоснабжения, что в свою очередь нарушает архитектуру клеток и препятствует имплантации плодного яйца; подавление овуляции. На основании данного исследования можно подтвердить высокую контрацептивную эффективность NOMAC при подкожном введении в течение 1 года [3, 24].

Влияние на параметры гемостаза и метаболизм

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что КОК, содержащие этинилэстрадиол, связаны с увеличенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно тромбозов. В некоторых исследованиях показано, что риск развития тромбозов в 4–8 раз выше у женщин, принимающих КОК, чем у не пользующихся контрацепцией. Абсолютный риск развития тромбозов у женщин, использующих КОК, был описан как относительно низкий (~3,0~0,8 на 10 тыс. женщин ежегодно) по отношению к женщинам пременопаузального возраста, не принимающим КОК [7, 22, 23]. Однако в некоторых проведенных позднее работах было показано, что риск развития тромбозов был выше у женщин, принимающих КОК (~10 на 10 тыс. женщин в год у впервые использующих КОК) вне зависимости от поколения КОК. Это подчеркивает важную особенность применяемых гормонов, а именно – гемостатический и метаболический эффекты, популярные в настоящее время [1, 8]. Таким образом, ученые пришли к выводу, что этинилэстрадиол не приводит к существенным изменениям параметров гемостаза и уровня белка. Потенциальные изменения, вызванные контрацептивами нового поколения, до конца не изучены. Основываясь на последних клинических исследованиях, с уверенностью можно сказать, что NOMAC не оказывает влияния на параметры гемостаза и не приводит к метаболическим нарушениям [7, 11, 13].

Это особенно важно в тех случаях, когда используются NOMAC в сочетании с эстрадиолом, который оказывает намного меньше влияния на белки печени, чем этинилэстрадиол. Множество благоприятных свойств эстрадиола, включая защитные кардиоваскулярные механизмы, очень важны, даже когда гормон применяется с неандрогенным прогестагеном, таким как NOMAC. В своих исследованиях A.Basdevant и соавт. (1991 г.) и P.Dorangeon и соавт. (1993 г.) показали, что NOMAC в дозе 5 мг в день, применявшийся у женщин в пременопаузальном возрасте на протяжении 6 циклов, не оказывает существенного влияния на уровень глюкозы и/или инсулина, уровень липопротеидов низкой плотности, холестерина, фибриногена, профибринолизина, гликированного белка. Наблюдались значительные увеличения антитромбина III и существенное уменьшение уровня аполипопротеина A1, однако они не представляли какой-либо клинической значимости [8, 9, 23].

Кроме того, установлено, что NOMAC не оказывает даже минимального влияния на содержание окиси азота (NO), антитромбического и вазопротекторного фактора, на эндотелиальный фактор, оказывает минимальное влияние на синтез микро-РНК человеческими эндотелиальными клетками. Напротив, прогестерон и медроксипрогестерона ацетат снижают синтез NO, микро-РНК и экспрессию белка и уменьшают способность эндотелиальных клеток к противодействию агрегации тромбоцитов пластинок.

В контролируемом исследовании ученые установили, что NOMAC способствует положительному влиянию эстрадиола на экспрессию NO эндотелиальными клетками [10, 13, 14].

Защитные эффекты эстрогенов на клетки эндотелия и, соответственно, агрегацию тромбоцитов снижаются под влиянием прогестерона и медроксипрогестерона, но сохраняются при совместном приеме с NOMAC и левоноргестрелом. В экспериментах, проводимых у обезьян после овариоэктомии на фоне приема атерогенной пищи, исследователи установили, что прогестерон не оказывает отрицательного влияния на кардиопротективный эффект эстрогенов, обеспечивающих адекватный ответ коронарных артерий на ацетилхолин. В противовес сказанному медроксипрогестерон совместно с эстрогеном уменьшил стимулируемый ацетилхолином эффект вазодилатации, тогда как NOMAC практически не оказывал никакого влияния [10].

Влияние на метаболизм эстрогенов

Согласно некоторым эпидемиологическим исследованиям, отмечались данные о возможном увеличении риска развития рака молочных желез (РМЖ) у женщин на фоне приема КОК. На основании анализа 54 эпидемиологических исследований показано, что у женщин репродуктивного возраста (моложе 35 лет) на фоне приема КОК отмечено незначительное увеличение риска РМЖ (относительный риск 1,24; 95% доверительный интервал 1/15–1/33 по сравнению с контрольной группой). В более позднем метаанализе отображены результаты исследования, где наблюдались 34 женщины пременопаузального возраста, у которых после приема КОК отмечалось 19% увеличение риска РМЖ [6, 15, 16]. Однако, как было показано, такой риск не является существенным у женщин в возрасте 35–64 лет, которые были включены в медицинскую программу «Исследование женского здоровья».

В 1968–2007 гг. под наблюдением находились 46 тыс. женщин, которые применяли/не применяли пероральные контрацептивы. Основной целью исследования являлось изучение длительности жизни женщин, которые когда-то пользовались гормональной контрацепцией. Данные, полученные в течение 40 лет, показали, что пероральная гормональная контрацепция не может являться причиной возникновения патологии, приводящей к укорочению жизни женщин. Остается спорным вопрос об увеличении риска развития РМЖ на фоне приема эстроген-прогестагеновых препаратов. Существуют экспериментальные данные о том, что эстрогены могут стимулировать рост и развитие опухолей молочных желез. В некоторых работах, посвященных влиянию гормонов на риск развития РМЖ, показано, что уровень сывороточного эстрадиола у женщин при РМЖ не отличается от такового у здоровых [11, 17, 19].

В Европейском проспективном исследовании (ЭПОПЕЯ), исследовании КААКС и других в 2005 г. не выявлены ассоциации между уровнями эстрогена сыворотки и риском РМЖ. Однако необходимо отметить, что авторы выявили достоверную корреляцию между высоким риском развития РМЖ и сывороточными андрогенами, а также низким риском развития рака при высоком уровне прогестерона [17, 18].

Роль прогестерона и прогестагенов в отношении роста и развития РМЖ остается спорной. Ученые больше склоняются к тому, что прогестагены могут проявить прежде всего эффект «блока развития» на раковые клетки. Однако этот эффект зависит от типа прогестагена, дозы и продолжительности использования. Следовательно, NOMAC, структурно схожий с прогестероном, не обладающий свойствами эстрогенов и андрогенов, пользуется потенциаль-

ным преимуществом с точки зрения реакции молочных желез [11, 12, 17]. Местный биосинтез эстрадиола в тканях РМЖ обеспечивает эстроген-сульфатазу, превращая эстрон-сульфат в эстрон, который в свою очередь преобразуется в эстрадиол 17 β -гидроксистероиддегидрогеназой. В исследованиях *in vitro* показано, что NOMAC как в норме, так и при РМЖ оказывает влияние на метаболизм эстрогена через сульфатазу, таким образом, снижая как синтез, так и биодоступность эстрадиола в эпителиальных клетках молочных желез [6, 25].

Показано, что NOMAC блокирует активность эстрон-сульфатазы (в нормальной и особенно в злокачественной ткани молочных желез). В исследованиях, где рассматривалось влияние NOMAC на метаболизм эстрогенов и трансформации MCF-7 и T47-D-линий клеток РМЖ (J.Shields-Botella и соавт., 2005), установлено, что NOMAC существенно блокирует переход эстрон-сульфата в эстрадиол, а также эстрона в эстрадиол. NOMAC также оказывает стимулирующий эффект на сульфотрансферазу в норме и при раковых процессах, приводящий к преобразованию эстрона в биологически неэффективный сульфат эстрона. Результаты, полученные при дополнительных исследованиях, показали, что этот прогестаген может оказывать антипролиферативные эффекты в ткани молочных желез. Так, выявлено, что NOMAC в MCF-7 и раковых клеточных линиях молочной железы T47-D не вызывает пролиферативных процессов, тогда как у норгестрела и гестодена этот эффект наблюдался посредством связывания с эстрогеновыми рецепторами [6, 20].

Влияние NOMAC на метаболизм эстрогена продемонстрировано на ткани молочных желез. Он может также оказывать влияние на клетки эндометрия. Рост эндометрия зависит от концентрации эстрогена в эндометриальных клетках. Таким образом, при использовании комбинации NOMAC/эстрадиол обеспечивается нормальная циклическая трансформация эндометрия.

Прогестерон и его связывание с прогестероновыми рецепторами приводят к преобразованию эстрадиола в менее активный эстроген эстрон в эндометриальных клетках. Данный эффект обеспечивается путем стимуляции 17 β -эстрадиолдегидрогеназы. Этот защитный механизм может быть более эффективным в комбинациях с эстрадиолом, поскольку этинилэстрадиол не является субстратом для фермента [13, 25].

D.Fraser и соавт. в 1987 г. выявили, что у женщин в постменопаузе, которые получали 50 мг эстрадиола в сочетании с 0,5, 1,0 или 2,5 мг NOMAC ежедневно в течение 12 дней каждый месяц, наблюдались секреторные и ультраструктурные особенности эндометрия, такие как индукция ядерной системы канала, субъядерное накопление гликогена и гигантских митохондрий. Кроме того, об антимитотических эффектах свидетельствовало снижение синтеза ДНК и ядерного содержания рецепторов к эстрадиолу. Также было выявлено увеличение активности эстрадиолдегидрогеназы [14, 26].

В открытом рандомизированном исследовании, где изучалось влияние на эндометрий наносимого на кожу геля, содержащего эстрадиол (1,5 мг в день, дни 1–24), в течение 6 мес и NOMAC (5 мг в день, дни 11–24) у женщин в постменопаузе, в биоптате эндометриальной ткани выявлены секреторная трансформация у большинства женщин и отсутствие гиперплазии [6].

Данные клинических исследований

На сегодняшний день большое внимание ученых привлекает изучение влияния КОК (сочетание прогестагенов с эстрадиолом) у женщин в постменопаузе. Тестагенный компонент КОК оказывает влияние на метаболизм эстрадиола, таким образом, и на цикл в целом. Прогестаген с минимальным воздействием на метаболизм эстрадиола необходим для поддержания стабильности цикла. Как было сказано ранее, NOMAC не обладает свойствами эстрогенов, не активирует пролиферацию клеток и уменьшает накопление внутриклеточного эстрона, что предотвращает гиперпластические изменения эндометрия. Эти наблюдения предполагают, что КОК, содержащий NOMAC и эстра-

диол, может привести к меньшему количеству побочных явлений, чем ранее исследованные КОК, содержащие только эстрадиол [26].

В двойном слепом рандомизированном исследовании, где применялся контрацептивный препарат, содержащий НОМАС 2,5 мг/эстрадиол 1,5 мг, в режиме 21/7, было показано эффективное подавление овуляции у женщин репродуктивного возраста. В последующем рандомизированном двойном слепом исследовании ученые установили эффективное подавление функции яичников НОМАС 2,5 мг и эстрадиолом 1,5 мг с режимом 21/7 и 24/4. Однако в последнем исследовании с режимом 24/4 наблюдалось более эффективное снижение фолликулярной функции с более короткой продолжительностью кровотечений отмены по сравнению с режимом 21/7 [15, 17].

В другом рандомизированном исследовании, где изучалось влияние НОМАС 2,5 мг/эстрадиол 1,5 мг на яичниковую функцию в режиме 24/4, показано сравнительно более эффективное подавление овуляции, чем при применении дроспиренона в дозе 3 мг. Что касается влияния НОМАС 2,5 мг/эстрадиол 1,5 мг на параметры гемостаза, липидный спектр крови и метаболизм углеводов, было установлено незначительное его влияние на гемостаз по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел 150 мг/этинилэстрадиол 30 мг [6, 14].

На сегодняшний день продолжают исследования, посвященные эффективности, безопасности и приемлемости вновь синтезированных новых КОК. Публикации этих данных ожидаются в ближайшее время.

Литература/References

1. Прилепская В.Н. XIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя». Эволюция контрацепции: новый гормональный контрацептив (НОМАС/Е2) – впервые в России. / Prilepskaia V.N. XIII Vserossiiskii nauchnyi forum «Mat' i ditia». Evoliutsiia kontratsepsii: novyi gormonal'nyi kontratseptiv (НОМАС/Е2) – v pervye v Rossii. [in Russian]
2. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М., 2014. / Prilepskaia V.N. Rukovodstvo po kontratsepsii. M., 2014. [in Russian]
3. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. От аборта к сохранению репродуктивного здоровья: новое в контрацепции. Фарматека. 2013; 12: 46–9. / Prilepskaia V.N., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Ot aborta k sokhraneniui reprodaktivnogo zdorov'ia: novoe v kontratsepsii. Farmateka. 2013; 12: 46–9. [in Russian]
4. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestagens: the special case of drospirenone. Climacteric 2005; 8 (Suppl. 3): 3–12.
5. Kubl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric 2005; 8 (Suppl. 1): 3–63.
6. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. Steroids 2011; 76: 531–39.
7. Gaussem P, Albenc-Gelas M, Thomas JL et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17β-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. Thromb Haemost 2011; 105 (3): 560–67.
8. Basdevant A, Pelissier C, Conard J et al. Effects of nomegestrolacetate (5mg/d) on hormonal, metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women. Contraception 1991; 44: 599–605.
9. Dorangeon P, Thomas JL, Choisy H et al. Effects of nomegestrol acetate on carbohydrate metabolism. Diabete Metab 1993; 19: 441–5.
10. Paris JM, Williams KJ, Hemsmeier KR et al. Nomegestrol acetate and vascular reactivity: nonhuman primate experiments. Steroids 2000; 65: 621–7.
11. Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, Ochsenbin E et al. Synergistic effect of 17β-estradiol and nomegestrol acetate used in a new monophasic oral contraceptive. In: 8th Congress of the European Society of Gynecology, 2009.
12. Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. Drugs 2010; 70: 541–59.
13. Duijkers I, Klipping CG, Korver T. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-estradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirone and ethinylestradiol. Eur J Contracept Reprod Health Care 2010; 15: 314–25.
14. Agren U, Antilla M, Rantala ML et al. Effects of an oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism. The Hague, The Netherlands: European Society of Contraception and Reproductive Health, 2010.
15. Dinger JC, Heinemann LA, Juhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007; 75: 344–54.
16. Doisneau-Sixou SF, Sergio CM, Carroll JS et al. Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. Endocr Relat Cancer 2003; 10: 179–86.
17. Serfaty D, Christin Maitre S, Ochsenben E, Thomas J-L. Comparison of two regimens of new monophasic oral contraceptive combining 17 beta-estradiol and nomegestrol acetate. In XIX FIGO World Congress Gynecology and Obstetrics, 2009.
18. Catherino WH, Jordan VC. Nomegestrol acetate, a clinically useful 19-norprogesterone derivative which lacks estrogenic activity. J Steroid Biochem Mol Biol 1995; 55: 239–46.
19. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division World contraceptive use 2011.
20. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 1147–57.
21. Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. Contraception 2010; 82: 410–7.
22. Gaussem P, Albenc-Gelas M, Thomas JL et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17β-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomized study. Thromb Haemost 2011; 105: 560–7.
23. Kluff C, Endrikat J, Mulder SM et al. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirone in combination with either 30 or 20 microg ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 microg ethinyl estradiol. Contraception 2006; 73: 336–43.
24. Barbosa IC, Maia Jr H, Coutinho E et al. Effects of a single Silastic contraceptive implant containing nomegestrol acetate (Uniplant) on endometrial morphology and ovarian for 1 year. Contraception 2006; 74: 492–7.
25. Lemus AE, Santillan R, Damian-Matsumura P et al. In vitro metabolism of gestodene in target organs: formation of A-ring reduced derivatives with oestrogenic activity. Eur J Pharmacol 2001; 417: 249–56.
26. Fraser DI, Padwick ML, Whitehead MI et al. The effects of the addition of nomegestrol acetate to post-menopausal oestrogen therapy. Maturitas 1989; 11: 21–34.
27. Shields-Botella J, Chetrite G, Meschi S et al. Effect of nomegestrol acetate on estrogen biosynthesis and transformation in MCF-7 and T47-D breast cancer cells. J Steroid Biochem Molecular Biol 2005; 93: 1–13.

Сведения об авторах

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАиП им. В.И.Кулакова.

E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Мгерян Анна Нерсесовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАиП им. В.И.Кулакова

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАиП им. В.И.Кулакова