

щин с хромосомными aberrациями по сравнению с женщинами, где носителями хромосомных транслокаций являлись мужья [8]. Однако другие авторы не отметили никаких отличий в количестве полученных ооцитов и эмбрионов 3-го дня развития [9, 10]. Кроме того, исследователи не выявили корреляции между исходом стимуляции суперовуляции и типом транслокации. Разноречивые данные указывают на то, что исследования в этой области необходимо продолжать и проводить их в рамках многоцентровых исследований. По всей видимости, при неудачных попытках ЭКО у супругов с хромосомными aberrациями в кариотипе решение о дальнейшей тактике лечения зависит от конкретных супружеской пары, транслокации, анамнеза.

Литература

1. Курило Л.Ф., Дубинская В.П., Остроумова Т.В. и др. Анализ патологии сперматогенеза различной этиологии по эякуляту. Проблемы репродукции. 1995; 3: 33–8.
 2. Causio F, Fischetto R, Schonauer LM et al. Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural cytogenetic abnormalities. J Reprod Med 1999; 44 (10): 859–64.

3. Кулеилов Н.П. Частота возникновения и судьба хромосомных аномалий в популяции человека. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1979; с. 42.
 4. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S et al. Cytogenetic survey of 11 680 newborn infants. Ann Hum Genet 1974; 37 (4): 359–76.
 5. Nielsen J, Woblert M. Chromosome abnormalities among 34 910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet 1991; 87 (1): 81–3.
 6. Thompson M. Genetics in medicine. Philadelphia, 1991; p. 47–52.
 7. Приказ Минздрава РФ от 26.02.2003 №67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия».
 8. Chen S, Escudero T, Cekleniak N et al. Patterns of ovarian response to gonadotropin stimulation in female carriers of balanced translocation. Fertil Steril 2005; 83 (5): 1504–9.
 9. Dechanet C, Castelli C, Reyftmann L et al. Do female translocation influence the ovarian response pattern to controlled ovarian stimulation in preimplantation genetic diagnosis? Hum Reprod 2010; 24 (2): 253–493.
 10. Fridstrom M, Ablund-Richter L, Iwarsson E et al. Clinical outcome of treatment cycles using preimplantation genetic diagnosis for structural chromosomal abnormalities. Prenat Diagn 2001; 21: 781–7.

Инновации в контрацепции. Новый комбинированный оральный контрацептив (обзор литературы)

В.Н.Прилепская

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ, Москва

Резюме

В статье рассматриваются предпосылки создания нового комбинированного орального контрацептива, фармакокинетика и фармакодинамика номегестрола ацетата и 17β-эстрадиола, отличительные особенности, обусловленные комбинацией компонентов препарата, описание эффективности, безопасности и некоторых ключевых характеристик препарата.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, инновации, комбинированный оральные контрацептив, номегестрола ацетат, 17β-эстрадиол, эстрадиол, режим применения 24/4.

Contraceptive innovations. New combined oral contraceptive (literature review)

V.N.Prilepskaya

Summary

The article presents rationale for development of the new combined oral contraceptive, pharmacokinetics and pharmacodynamics of nomegestrol acetate and 17β-estradiol, particularities associated with combination of drug components, describes efficacy, safety and some key drug characteristics.

Key words: hormonal contraception, innovative combined oral contraceptive, nomegestrol acetate, 17β-estradiol, estradiol, dosing regimen 24/4.

Сведения об авторе

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе ФГБУ НИЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова, председатель Российского общества по контрацепции, засл. деят. науки РФ. E-mail: vprilepskaya@mail.ru

Введение

Эволюция гормональной контрацепции

Гормональная контрацепция существует более 50 лет, постоянно и прогрессивно развивается, выйдя на первые позиции по возможности ее использования в клинической практике. Современные контрацептивные препараты гарантируют практически 100% эффективность при правильном применении. Крайне важно понимать, что применение гормональных контрацептивов (ГК) не снижает рождаемости. Увеличение использования контрацепции уменьшило количество аборт во всем мире. Контрацепция – это один из путей сохранения репродуктивного здоровья женщины и средство профилактики и лечения ряда гинекологических заболеваний [1].

Современные ГК – результат длительных исследований, которые привели к созданию препаратов с лечебными эффектами, оказывающих положительное влияние на здоровье женщины с минимальным числом побочных эффектов. Помимо использования для лечения гинекологических



заболеваний и профилактики, а следовательно, сохранения репродуктивного здоровья женщины, препараты контрацептивного ряда нашли свое применение и в смежных областях, например ревматологии, гематологии, терапии и т.д. Спектр возможностей их применения в клинической практике постоянно расширяется [2].

За прошедшие 50 лет современная гормональная контрацепция претерпела значительные изменения, которые

были направлены на снижение дозы эстрогенного компонента, разработку новых высокоселективных прогестагенов, замену этинилэстрадиола (ЭЭ) на эстрогены, идентичные по структуре натуральным. Кроме того, важно отметить разработку новых форм и способов введения гормональных препаратов. Появились гормональные рилизинг-системы: имплантаты, пластыри, гормоносодержащие внутриматочные системы и новые оптимизированные режимы применения: 21/7, 24/4, 63+, 84+ (последние 2 применяют с лечебной целью). Эффективность и надежность контрацепции уже доказана, а новое направление – применение ГК с лечебной целью для лечения заболеваний репродуктивной системы, при учете противопоказаний согласно критериям ВОЗ, продолжает развиваться. В частности, новым направлением в развитии контрацепции является использование препаратов, в составе которых компоненты, идентичные натуральным гормонам или максимально приближенные к естественным эндогенным гормонам [1].

За последние 50 лет в качестве компонентов пероральных контрацептивов использовали различные прогестагены, каждый из которых обладает определенными свойствами, включая лечебные. Однако эстрогенный компонент в большинстве препаратов в течение почти полувека оставался прежним – ЭЭ, который относится к синтетическим соединениям.

Доказано, что по сравнению с ним эстрадиол оказывает меньшее влияние на гемостаз, функции печени, синтез глобулина, связывающего половые стероиды, ренин-ангиотензин-альдостероновую и сердечно-сосудистую системы [3].

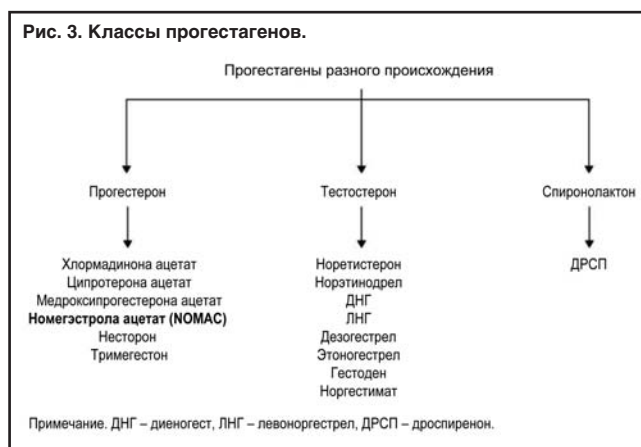
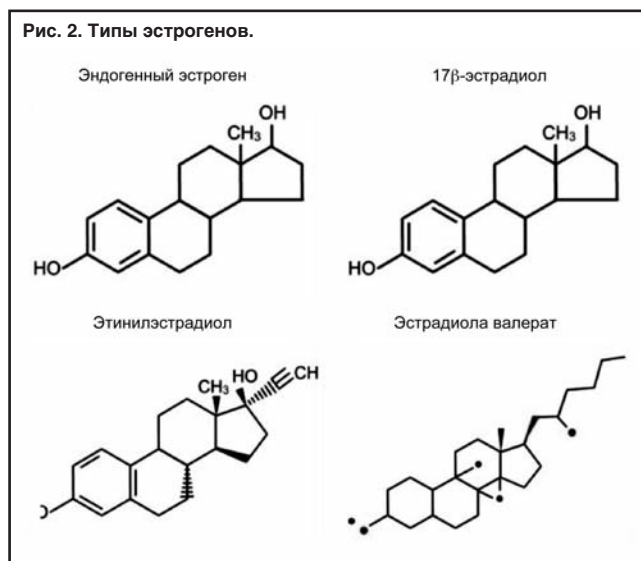
В настоящее время в России зарегистрирован новый препарат Зоэли® компании «МСД Фармасьютикалс». Отличительная особенность этого препарата состоит в том, что в нем оба компонента максимально приближены к натуральным гормонам, вырабатываемым в организме женщины. В его состав входит эстроген – 17β-эстрадиол, идентичный по структуре натуральному, и высокоселективный прогестаген – производное прогестерона – номегэстрола ацетат (NOMAC), структура которого схожа с эндогенным прогестероном. Он обладает идентичными прогестерону гормональными эффектами, отличается очень длительным периодом полувыведения (46 ч), что обеспечивает высокую надежность контрацепции (даже в случае, если женщина забыла принять таблетку вовремя), высокой антигонадотропной активностью, выраженным свойством подавлять овуляцию и способностью увеличивать вязкость цервикальной слизи. Препарат Зоэли® (эстрадиол/NOMAC) представляет собой высокоэффективный комбинированный оральные контрацептив (КОК), содержащий гормоны, аналогичные тем, которые естественным образом вырабатываются в организме женщины.

Предпосылки создания нового ГК

В состав КОК входят эстроген (практически только ЭЭ) и различные прогестагены. На протяжении 50 лет истории контрацепции удалось уменьшить дозу эстрогенного компонента и увеличить селективность гестагенов [4, 5] (рис. 1). Однако дальнейшее снижение уровня ЭЭ связано с большей вероятностью прорывного кровотечения или появления мажущих кровянистых выделений, поэтому по существу достигнут предельно низкий уровень ЭЭ.

Эстроген в составе КОК выполняет 2 функции:

1. Посредством отрицательной обратной связи блокирует высвобождение фолликулостимулирующего гор-



мона из передней доли гипофиза, т.е. усиливает контрацептивный эффект прогестагена.

2. Обеспечивает контроль менструального цикла за счет обеспечения оптимального уровня пролиферации эндометрия [6].

В настоящее время используется 3 типа эстрогенов: ЭЭ, который входит в состав почти всех КОК; эстрадиола валерат, входящий в состав препарата Клайра; и 17β-эстрадиол, используемый в составе препарата Зоэли®. 17β-эстрадиол идентичен эндогенному эстрогену (рис. 2).

Прогестаген в составе КОК выполняет основную функцию – подавляет овуляцию и способствует изменению свойств цервикальной слизи для предотвращения проникновения сперматозоидов в шейку матки. Все прогестагены можно условно разделить на 3 основных класса: производные тестостерона, прогестерона и спиронолактона [7] (рис. 3).

Каждый прогестаген оказывает разное влияние на организм благодаря избирательности своего действия.

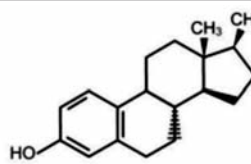
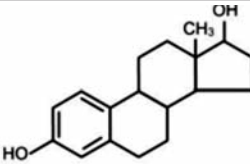
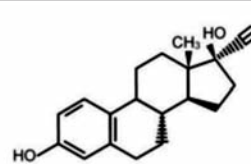
Прогестагены могут взаимодействовать помимо прогестероновых рецепторов с другими типами стероидных рецепторов, что и обуславливает некоторые побочные эффекты, такие как отеки, увеличение массы тела, появление акне (табл. 1) [7, 8].

Андрогенные рецепторы	Антиминералокортикоидная активность	Глюкокортикоидная активность	Эстрогенные рецепторы
Акне	Потеря ионов натрия и воды	Задержка в организме солей и воды	Антиэстрогенный эффект
Гирсутизм	Задержка ионов калия в организме		
Липидный дисбаланс	Снижение артериального давления		

Таблица 2. Рецепторная активность разных прогестагенов

Опосредованная рецепторная активность	NOMAC	ДРСП	ЛНГ	ДНГ	Прогестерон
Прогестагенная	0,12	1,7	0,09	2,3	0,7
Андрогенная	–	–	1,57	–	–
Антиандрогенная	92	279	4,0	210	141
Эстрогенная	–	–	–	–	–
Антиэстрогенная	–	–	–	–	–
Антиминералокортикоидная	–	5,1	171	–	10,1
Антиглюкокортикоидная	–	–	–	–	–

Таблица 3. Сходства и различия между ЭЭ и 17β-эстрадиолом по сравнению с эндогенным эстрогеном

Эндогенный эстроген	17β-Эстрадиол	ЭЭ
		
Обеспечивает характер кровотечения, идентичный таковому при применении ЭЭ	+	+
Оказывает воздействие на эндометрий	+	+
Структурно идентичен эндогенному эстрогену	+	–
Метаболизируется подобно эндогенному эстрогену	+	–

Характеристики классов прогестагенов:

1. Производные тестостерона – наиболее распространенный класс прогестагенов.

Особенностью этого класса является возможность связывания с рецепторами андрогенов, что может приводить к некоторым побочным эффектам, таким как появление акне и признаки гирсутизма. Неблагоприятные метаболические эффекты КОК, например снижение в сыворотке крови уровня липопротеинов холестерина высокой плотности, также результат андрогенной активности прогестагенов. Новое поколение прогестагенов, производных тестостерона, в меньшей степени обладает такими эффектами (норгестимат, дезогестрел и гестоден) [9].

2. Производные прогестерона. Прогестаген только с прогестеронной активностью предпочтителен для КОК. Хотя новые прогестагены связываются с андрогенными рецепторами, аффинитет этой связи довольно низок, и новые прогестагены обладают минимальной андрогенной активностью, чем представители других классов гормонов [8].

3. Производные спиронолактона. ДРСП представляет собой новый прогестаген с антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью, который предотвращает задержку натрия и жидкости в организме, появление акне и признаки гирсутизма [8].

Режимы дозирования

Исторически наиболее распространенным режимом дозирования КОК является прием препарата в течение 21 дня, затем следует 7-дневный перерыв (или принимаются таблетки плацебо), во время которого наступает менструальноподобная реакция. Однако в последнее время все более популярным становится режим 24/4, который предполагает следующее: вначале прием 24 «активных» таблеток, затем – 4 «неактивных». Исследования показали, что за счет сокращения интервала без приема «активных» таблеток подавление функции яичников более выражено и контрацепция более эффективна. Другой возможной пользой укорочения перерыва в приеме активных таблеток является возможность достижения хорошего контроля менструального цикла. Исследования показали наличие более коротких периодов кровотечения отмены в группе пациенток, использующих режим 24/4, по сравнению с таковыми в группе применявших традиционный режим 21/7.

Зоэли® представляет собой высокоэффективный инновационный препарат для пероральной контрацепции, содержащий гормоны, наиболее близкие к тем, которые естественным путем вырабатываются в организме женщины с современным режимом приема 24/4. Эта комбинация гормонов обеспечивает высокую эффективность препарата, более короткие и менее интенсивные кровотечения отмены при его применении, отсутствие влияния на показатели артериального давления, минеральную плотность костной ткани, углеводный обмен и массу тела [10].

Каждая активная таблетка препарата представляет собой комбинацию:

- 17β-эстрадиола, структурно идентичного эндогенному эстрогену;
- NOMAC – высокоселективного прогестагена, являющегося производным прогестерона.

Фармакокинетика и фармакодинамика NOMAC и эстрадиола (Зоэли®)

NOMAC является высокоселективным прогестагеном, производным естественного стероидного гормона – прогестерона, имеет выраженное сродство (аффинитет) к рецепторам прогестерона и обладает антигонадотропной активностью, умеренной антиандрогенной активностью и лишен эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной или минералокортикоидной активности [11]. В исследованиях применение его ассоциировалось с эффективным подавлением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и овуляции, а также не оказывало влияния на гемостаз, липидный обмен и метаболизм углеводов. Фармакологический профиль NOMAC демонстрирует, что он может хорошо сочетаться с эстрогеном в форме КОК для достижения эффективной контрацепции с эффективным контролем цикла и высоким профилем безопасности [12].

В исследованиях, проведенных с участием женщин, получавших NOMAC, овуляции не было зарегистрировано ни у одной из них [13].

NOMAC характеризуется гормональной активностью, которая аналогична активности природного прогестерона [14] (табл. 2).

Период полувыведения Зоэли® составляет 46 ч. Это больше, чем у любого другого КОК, представленного сегодня на рынке контрацептивов. В клинических исследованиях (более чем в 33 тыс. циклов) эффективность составила более 99%.

Восстановление фертильности после отмены составляет в среднем 21 день, что сопоставимо с данными для других КОК.

В открытом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в Европе, Азии и Австралии, препарат Зоэли® сравнивался с КОК, содержащим ДРСП и 30 мкг ЭЭ. На протяжении 13 циклов наблюдали 2126 здоровых женщин в возрасте 18–50 лет, каждый цикл длился 28 дней.

Группа получавших препарат Зоэли® состояла из 1591 участницы, режим дозирования 24/4*. В клинических исследованиях было установлено, что индекс Перля для женщин в возрасте от 18 до 50 лет составил 0,66 (верхняя граница 95% доверительного интервала 1,07), а для женщин в возрасте от 18 до 35 лет индекс Перля составил 0,75 (верхняя граница 95% доверительного интервала 1,23) [15].

Высокоселективный прогестаген NOMAC в составе препарата Зоэли®:

- обеспечивает 46-часовой период полувыведения – больше, чем у любого из доступных оральных контрацептивов;
- высокая селективность обусловлена принадлежностью к классу производных прогестерона и обеспечивается целенаправленным воздействием на рецепторы прогестерона;
- вследствие селективного связывания препарат лишен эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной или минералокортикоидной активности;
- характеризуется быстрым восстановлением фертильности;
- эффективно подавляет овуляцию, что подтверждается доказанной контрацептивной эффективностью.

17β-эстрадиол структурно идентичен химической структуре эндогенного эстрогена, что побуждало исследователей вывести этот компонент на рынок контрацепции, но удалось это недавно, ввиду чего ЭЭ остается наиболее часто используемым эстрогенным компонентом в подавляющем количестве современных КОК [2].

Действие ЭЭ и эстрадиола в определенной мере схоже (табл. 3):

1. Оба соединения обладают положительным эффектом эстрогенных гормонов в отношении контроля цикла и оказывают соответствующее пролиферативное влияние на эндометрий.
2. Способствуют стабилизации состояния эндометрия, что обеспечивает контроль цикла.
3. Подавляют высвобождение фолликулостимулирующего гормона из передней доли гипофиза, препятствуя тем самым развитию доминантного фолликула.

Однако эти соединения отличаются особенностями метаболизма.

Метаболизм 17β-эстрадиола

Как известно, в системном кровотоке циркулируют 3 основных эстрогена: эстрадиол (E2), эстрон (E1) и эстрона сульфат (E1S). При физиологических условиях они находятся в равновесии. Основным биологически активным гормоном является 17β-эстрадиол. Вместе с тем после приема внутрь в результате первичного метаболизма 17β-эстрадиол быстро превращается в эстрон (E1). Таким образом, концентрация 17β-эстрадиола в сыворотке крови, как правило, низкая. В системном кровотоке эстрон связан главным образом с альбумином и доступен для метаболизма. Он является субстратом (в виде E1S) для большинства реакций превращения эстрогенов в их метаболитов, которые затем подвергаются конъюгации и выводятся из организма.

Эстрона сульфат растворим в воде и является основным циркулирующим эстрогеном. Он обратимо трансформируется в эстрон (E1) или 17β-эстрадиол [16].

Метаболизм ЭЭ

ЭЭ подвергается медленному метаболизму вследствие добавления в его структуру 17β-группы. 17β-этинилэстрадиол связывается с исходным соединением – 17β-эстра-

дионом. ЭЭ значительно меньше подвергается первичному метаболизму, чем 17β-эстрадиол. В результате этого в крови в течение длительного времени присутствует более высокий уровень ЭЭ, что увеличивает его биодоступность. Биодоступность 17β-эстрадиола после приема внутрь составляет около 10% от биодоступности ЭЭ. Благодаря присутствию этиниловой группы ЭЭ подвергается метаболизму в печени несколько раз [17].

В одном из исследований с участием 23 здоровых женщин сравнивали фармакодинамику различных пероральных лекарственных форм с эстрогеном. Результаты показали, что для получения таких же системных фармакодинамических эффектов требуется доза ЭЭ, которая примерно в 200 раз меньше, чем доза 17β-эстрадиола [16].

Таким образом, препарат Зоэли® (эстрадиол/NOMAC) представляет собой оптимальное сочетание гормонов, практически идентичных по структуре и действию эндогенным гормонам организма женщин:

- 17β-эстрадиол, структурно идентичный эндогенному эстрогену;
- NOMAC – высокоселективный прогестаген, производное прогестерона.

Такая комбинация обеспечивает высокую эффективность контрацепции (более 99%), в том числе благодаря NOMAC с периодом полувыведения 46 ч, а также более короткому периоду приема плацебо.

Характеристика контроля цикла

Несмотря на то, что в состав препарата входит 17β-эстрадиол, характеристики контроля цикла Зоэли® сопоставимы с КОК, содержащим ДРСП/ЭЭ 30 мкг.

Однако у женщин, принимавших препарат Зоэли®, плановые кровотечения отмены были более короткими по времени и менее интенсивными [18].

В некоторых случаях имело место отсутствие кровотечения отмены. Наличие подобного явления в начальных циклах позволяет прогнозировать предрасположенность к отсутствию менструации в последующих циклах, но не повышение частоты прорывных кровотечений/мажущих выделений.

Отсутствие кровотечения отмены может быть следствием укороченного безгормонального периода и, возможно, более длительного периода полувыведения NOMAC [19]. При консультировании пациентки в таком случае следует объяснить ей, что Зоэли® обладает доказанной высокой контрацептивной эффективностью, ввиду чего риск беременности исключен, а отсутствие кровотечения отмены («немые циклы») для многих женщин представляет собой даже определенное удобство [20].

Частота прорывных кровотечений и межменструальных кровянистых выделений при применении препарата Зоэли® была сходна с таковой для препарата сравнения (15–20%) и снижалась с течением времени [19].

Акне

В клинических исследованиях по применению препарата Зоэли® у большинства женщин не отмечено появления акне и изменение массы тела (n=1591).

90% женщин отметили, что угревая сыпь осталась без изменений (74%) или состояние улучшилось (16%). Из 93% женщин с угревой сыпью в начале исследования улучшение наблюдалось у 48% или без изменений (45%), и только у 7% было незначительное ухудшение [18].

Из тех женщин, у которых не было акне в начале исследования с применением препарата Зоэли®, у 89% при последнем наблюдении угревая сыпь не развилась, а у 11% наблюдали недавно появившиеся признаки акне [19].

Рассматривая эти данные, важно отметить, что подобные результаты были получены в ходе активного опроса исследователями в дополнение к спонтанным сообщениям, а значит, приведенная частота этих проявлений может быть, по данным некоторых исследователей, искусственно завышенной [18].

*Результаты клинических исследований подтвердили, что режим приема 24/4 способствует уменьшению длительности менструаций и более выраженному подавлению роста фолликула за счет более короткого безгормонального интервала.

Увеличение массы тела

Обзор имеющихся литературных данных не выявил причинно-следственной связи между приемом ГК и увеличением массы тела [5, 19, 21–27]. При этом у женщин, которые не используют ГК, увеличение массы тела за период 6–9 мес составляет 0,6–0,8 кг, что сопоставимо с аналогичными данными при приеме Зоэли® [19, 21–23].

Вместе с тем в течение одного года наблюдения у пациенток, принимавших препарат Зоэли®, среднее увеличение массы тела составило 1,00 кг по сравнению с 0,35 кг у группы пациенток, принимавших препарат сравнения (КОК, содержащий ДРСП/ЭЭ 30 мкг).

Увеличение массы на 0,35 кг в течение 1 года при приеме ДРСП/ЭЭ, может быть объяснено антиминералокортикоидной активностью ДРСП, что приводит к некоторой потере воды в организме в течение первых месяцев приема.

Уровни глюкозы и инсулина

Для того чтобы оценить влияние приема препарата Зоэли® на гомеостаз, в ходе рандомизированного открытого клинического исследования с участием 121 женщины в возрасте от 18 до 50 лет сравнивали влияние Зоэли® и КОК, содержащего ЛНГ/ЭЭ, на маркеры углеводного метаболизма.

Отмечено минимальное влияние на показатели углеводного обмена (уровни глюкозы и инсулина) при применении препарата Зоэли® [4].

Минеральная плотность костной ткани

Препарат Зоэли® не оказывал существенного влияния на минеральную плотность костной ткани. В исследовании на протяжении 26 циклов с участием 110 женщин в возрасте 21–35 лет, рандомизированных в группы Зоэли® или монофазного КОК, содержащего ЛНГ 150 мкг/ЭЭ 30 мкг, никаких существенных различий показателей минеральной плотности костной ткани (как для шейки бедра, так и поясничного отдела позвоночника) между группами обнаружено не было.

Заключение

Препарат Зоэли® (эстрадиол/НОМАС) представляет собой высокоэффективный КОК, содержащий гормоны, аналогичные тем, которые вырабатываются в организме женщины. НОМАС является высокоселективным прогестагеном, производным эндогенного прогестерона, имеет выраженное сродство к рецепторам прогестерона и обладает антигонадотропной и умеренной антиандрогенной активностью. Период полувыведения НОМАС – 46 ч, что обеспечивает эффективное подавление овуляции и высокую контрацептивную эффективность.

17β-Эстрадиол, входящий в состав Зоэли®, структурно идентичен эндогенному эстрогену, что потенциально снижает его влияние на метаболические параметры и возможные риски побочных эффектов. Имеются данные об отсутствии влияния Зоэли® на молочные железы [28].

Помимо высокой контрацептивной эффективности, данный КОК обеспечивает хороший контроль цикла.

Монофазный режим применения 24/4 Зоэли® положительно влияет на характер менструальноподобных кровотечений, уменьшается среднее число дней кровотечения и его объем. Большинство женщин, принимавших Зоэли®, подобно тому, как уже было подтверждено клинической практикой при приеме препарата Джес, отметили улучшение состояния кожи, уменьшение акне и другие положительные эффекты.

Зоэли® не влияет или оказывает минимальное влияние на баланс глюкозы и инсулинрезистентность, минеральную плотность костной ткани.

Применение Зоэли® обеспечивает приемлемый контроль цикла и благоприятный профиль безопасности и переносимости.

Новый гормональный контрацептив зарегистрирован в России в апреле 2012 г. и является перспективным средством. Вместе с тем, несмотря на все изложенные положительные характеристики, потенциальные преимущества и особенности данного препарата, безусловно,

должны быть подтверждены отечественной клинической практикой.

Литература

1. НоваРинг и Чарозетта в гинекологической практике: контрацептивы и их дополнительные лечебные свойства. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2011.
2. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
3. Gaussem P, Albenc-Gelas M 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. *Schattauer* 2011; 560–7.
4. Agren UM et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011.
5. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003987. [oi:10.1002/14651858.CD003987.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003987.pub2).
6. Speroff L, Fritz MA. Oral contraception. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 861–942.
7. Sitruk-Ware R. *Pharmacological profile of progestins. Maturitas* 2008; 61: 151–7.
8. Martin, K, Barbieri R. *Overview of the use of estrogen-progestogen contraceptives.*
9. Ouzounian S, Verstraete L, Chabbert-Buffet N. *Third-generation oral contraceptives: future implications of current use. Exp Rev Obstet Gynecol* 2008; 3 (2): 189–201.
10. Westhoff C, Andrew M et al. *Efficacy, Safety, and Tolerability of a Monophasic Oral Contraceptive Containing Nomegestrol Acetate and 17-Estradiol. A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol* 2012; 119 (5).
11. Schindler A. *Classification and pharmacology of progestins. Maturitas* 2008; 61: 171–180.
12. Alfred O. Mueck, Regine Sitruk-Ware. *Nomegestrolacetate, a novel progestogen for oral contraception. Steroids* 76 2011; 531–9.
13. Couzinet B et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4191–6.
14. Van Diepen HA et al. *Contraception* 2011; 84: 199–204.
15. Mansour D et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011.
16. Fotberby K. *Contraception* 1996; 54: 59–69.
17. Lobo RA et al. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1499–507.
18. Зоэли® summary of product characteristics. London, England: Merck Serono Europe Limited, 2011.
19. Mansour D, Verboeven C, Sommer W et al. *Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011.
20. Wiegatz J, Hommel HH et al. *Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives. Contraception* 2004; 69 (1): 37–42.
21. Coney P, Wasbenik K, Langley RGB et al. *Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. Contraception* 2001; 63 (6): 297–302.
22. Tbiboutot D, Archer DF, Lemay A et al. *A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. Fertil Steril* 2001; 76 (3): 461–8.
23. Sibai BM, Odlind V, Meador ML et al. *A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho EvraTM/EvraTM). Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl. 2): S19–S26.
24. Maloney JM, Dietze P, Watson D et al. *Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol* 2008; 112 (4): 773–81.
25. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. *Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (6): 1816–21.
26. Endrikat J, Sandri M, Gerlinger C et al. *A Canadian multicentre prospective study on the effects of an oral contraceptive containing 3 mg drospirenone and 30 µg ethinyl oestradiol on somatic and psychological symptoms related to water retention and on body weight. Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12 (3): 220–8.
27. Agren UM et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011.
28. Xiangyan Ruan, Helen Schneck et al. *Nomegestrol acetate sequentially or continuously combined to estradiol did not negatively affect membrane-receptor associated progestogenic effects in human breast cancer cells. Gynecol Endocrinol* 2012 [Epub].