

А.Л. ТИХОМИРОВ, д.м.н., профессор,
Московский государственный медико-стоматологический университет им В.И. Евдокимова

ЗОЭЛИ® – ПЕРВЫЙ МОНОФАЗНЫЙ 17β-ЭСТРАДИОЛ-СОДЕРЖАЩИЙ КОК

Статья повествует о создании и опыте применения монофазного комбинированного орального контрацептива Зоэли®. Рассматриваются отличительные особенности входящих в состав препарата уникальных ингредиентов. Описана эффективность использования препарата, представлено обоснование снижения выраженности побочных эффектов.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, оральный контрацептив, номегэстрола ацетат, 17β-эстрадиол, Зоэли®

Первым монофазным эстрадиол-содержащим комбинированным оральным контрацептивом (КОК) является ZOELY®. В России это ЛС зарегистрировано под торговым названием ЗОЭЛИ® компании «МСД Фармасьютикалс». Препарат ЗОЭЛИ® представляет собой инновационный высокоэффективный КОК, содержащий гормоны, аналогичные женским половым гормонам, вырабатываемым в яичниках [1]. ЗОЭЛИ® содержит номегэстрола ацетат (NOMAC) 2,5 мг в сочетании с 17β-эстрадиолом (E2) 1,5 мг.

С целью снижения давно известных возможных побочных эффектов в настоящее время уже достигнут предельно низкий уровень этинилэстрадиола (ЕЕ) в составе комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (20 мкг – во многих КОК, 15 мкг – в НоваРинге). Казалось бы, дальнейшему развитию мог подвергаться только гестаген в их составе. Однако современный синтез ситостерола из сои с дальнейшим получением 17β-эстрадиола, соответствующего по всем параметрам эндогенному эстрадиолу (Е2) женщин, имеет ряд преимуществ. После орального применения 17β-эстрадиол в составе Зоэли® быстро трансформируется в неактивные эстрон и эстрон-сульфат, связывается с белками, и его концентрация в плазме крови становится крайне низкой. При этом не повышается уровень кардиолипидов, триглицеридов и карбогидратов. В этом и была главная идея замены ЕЕ на Е2 в составе КОК – повысить метаболическую и гемокоагуляционную безопасность при удержании циклов приема препарата без прорывных кровотечений и споттинга. С другой стороны, в последние два десятилетия активные процессы синтеза новых гестагенов имели целью создание прогестина, приближающегося к «идеальному», т.е. такого, который сочетал бы в себе преимущества прогестерона с более эффективным прогестагеном и антиэстрогенным воздействием на эндометрий. Вместе с этим он должен был обладать выраженным антигонадотропным влиянием без какого-либо взаимодействия с андрогенными, эстрогенными или глюкокортикоидными рецепторами, что важно для предотвращения нежелательных побочных эффектов. Таким гестагеном оказался номегэстрола ацетат (NOMAC), который представляет собой химическое вещество, которое по своей структуре подобно прогестерону; он не имеет эстрогенного, андроген-

ного, глюкокортикоидного и минералокортикоидного действия, однако проявляет антиэстрогенное действие на слизистую оболочку матки и умеренное антиандрогенное действие [2, 3, 4]. NOMAC ранее достаточно активно использовался во Франции в качестве составного компонента гормональной заместительной терапии в постменопаузе, а также для лечения дисфункциональных маточных кровотечений [5]. При дальнейших исследованиях было установлено, что уже в дозе 1,5 мг/сут, NOMAC успешно подавляет гонадотропную активность и овуляцию у женщин репродуктивного возраста, а благодаря выраженному регрессионному воздействию на эндометрий и длительному периоду полувыведения (около 46 ч) контрацептивная эффективность сохраняется даже в случае пропуска очередного приема препарата. Это во многом определило его использование в составе первого монофазного эстрадиол-содержащего КОК ЗОЭЛИ®. Ряд исследований показывает, что пероральный прием NOMAC даже в дозах до 5 мг/сут существенно не влияет на параметры обмена и гомеостаза [6], не оказывает заметного прямого действия на кровеносные сосуды [7]. In vitro NOMAC существенно повышает синтез нитрит-оксида в эндотелиальных клетках человека, что потенциально может даже снижать кардиоваскулярные заболевания и их осложнения [8]. NOMAC не оказывает значимого влияния на уровень глюкозы крови натощак или уровень инсулина; уровень общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП; уровни фибриногена и плазминогена [9, 10].

До сих пор отсутствует однозначная информация о наличии связи между риском возникновения рака молочной железы (РМЖ) и оральной контрацепцией [11]. Эта проблема является важной еще и потому, что в настоящее время РМЖ относится к числу наиболее распространенных злокачественных заболеваний у женщин и составляет среди них основную причину ненасильственных смертей. Особый интерес здесь представляет сравнение номегэстрола ацетата (NOMAC) с теми прогестагенами, воздействие которых на развитие рака молочной железы уже было доказано, такими как медроксипрогестерона ацетат, применявшийся в ходе исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» [12], или норэтистерон, использовавшийся в ходе нескольких не экспериментальных исследований [13]. Мембранный компонент прогестеронового рецептора 1 (PGRMC1) выделяется в большей степени в тканях людей, больных раком молочной железы, и является прогностическим показателем риска развития

прогестерон-зависимого рака. В исследовании *in vitro* клетки MCF-7 (клетки первичного рака молочной железы) были трансфицированы с помощью PGRMC1-экспрессирующей плазмиды и стимулировались эстрадиолом. Последовательно или одновременно к ним были добавлены номегэстрола ацетат, прогестерон, медроксипрогестерона ацетат и норэтистерон (каждый в концентрации 10^{-7} М). Результаты исследований показали, что женщины, у которых в организме есть клетки рака молочной железы с повышенной активностью PGRMC1, могут быть подвержены развитию рака молочной железы в большей степени в случае прохождения лечения с применением эстрогена в сочетании с некоторыми видами синтетических прогестагенов, но не с NOMAC. В лабораторном исследовании номегэстрола ацетат не оказывал пролиферативного действия на клетки MCF-7 и скорее соответствовал натуральному прогестерону, чем другие гестагены, используемые для гормональной контрацепции и гормональной терапии. NOMAC также способен изменять метаболизм эстрогенов через угнетение сульфатазы, 17β -гидроксистероиддегидрогеназы и ароматазы как в нормальных, так и в раковых клетках молочной железы, таким образом уменьшая поступление эстрадиола к этим клеткам [14]. *In vitro* не было отмечено отличий в пролиферации в молочной железе под действием NOMAC и E2 [15, 16].

Итак, выбрав лучшие компоненты, подобрав клинически эффективные и безопасные дозы ингредиентов, оценив оптимальный режим использования, компанией «МСД Фармасьюткалс» в клиническую практику был внедрен пре-

парат ЗОЭЛИ®. Схема 24/4 для ЗОЭЛИ® признана оптимальной: надежное ингибирование роста фолликула и овуляции, меньшая длительность менструально-подобного кровотечения, контроль цикла. ЗОЭЛИ® может обеспечивать приемлемый уровень контроля при наличии предполагаемого нейтрального действия на риск появления сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, обнадеживает данными в отношении маркеров гемокоагуляции, фибринолиза и может характеризоваться менее выраженным риском венозного тромбоза по сравнению с КОК с левоноргестрелом/этинилэстрадиолом (LNG/EE) [17], в меньшей степени влияет на концентрацию суррогатных показателей функции надпочечников и щитовидной железы, андрогенов и предшественников андрогенов, чем LNG/EE [18].

**■ ЗОЭЛИ® – инновационная
и верифицированная гормональная
комбинация, являющаяся перспективным
КОК с высочайшей контрацептивной
надежностью**

Таким образом, ЗОЭЛИ® – инновационная и верифицированная гормональная комбинация с высокой селективностью и активностью прогестагенного компонента и метаболической нейтральностью эстрогенной составляющей, являющаяся перспективным КОК с высочайшей контрацептивной надежностью.



ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Инновации в контрацепции. Зоэли® – новый комбинированный оральные контрацептив. ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России. 2012.
2. Basdevant A., Pelissier C., Conard J., Degrelle H., Guyene T.T., Thomas J.L. Effects of nomegestrol acetate (5 mg/d) on hormonal, metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women//Contraception. 1991. № 44. P. 599–605.
3. Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy//Drugs. 2010. № 70. P. 541–559.
4. Odland V., Milsom I., Persson I. et al. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?//Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2002. № 81. P. 482–490.
5. Alsina J.C. After 50 years of ethinylestradiol, another oestrogen in combined oral contraceptives//Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2010. Feb. № 15 (1). P. 1–3.
6. Basdevant A., Pelissier C., Conard J., Degrelle H., Guyene T.T., Thomas J.L. Effects of nomegestrol acetate (5 mg/d) on hormonal, metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women//Contraception. 1991. № 44. P. 599–605.
7. Ruan X., Seeger H., Mueck A.O. The pharmacology of nomegestrol acetate//Maturitas. 2012. № 7. P. 345–353.
8. Simoncini T., Caruso A., Garibaldi S. et al. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells using nomegestrol acetate//Obstet. Gynecol. 2006. Oct. № 108 (4). P. 969–978.
9. van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progesterone types: results of the MEGA case-control study//BMJ. 2009. № 339. P. 2921.
10. Dorangeon P., Thomas J.L., Choisy H., Lumbroso M., Hazard M.C. Effects of nomegestrol acetate on carbohydrate metabolism//Diabetes Metab. 1993. № 19. P. 441–445.
11. Савельева И.С. Молочные железы и гормональная контрацепция//Гинекология. 2000. № 1. С. 32–51.
12. Seeger H., Mueck A.O. Are the progestins responsible for breast cancer risk during hormone therapy in the postmenopause? Experimental vs. clinical data//J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2008. № 109. P. 11–15.
13. Ruan X., Neubauer H., Yang Y. et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells//Climacteric. 2012.
14. Ruan X., Schneck H., Schultz S. Nomegestrol acetate sequentially or continuously combined to estradiol did not negatively affect membrane-receptor associated progestogenic effects in human breast cancer cells // Gynecological Endocrinology. 2012. Early Online. P. 1–4.
15. European Medicines Agency. Zoely (nomegestrol/estradiol): European public assessment report [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001213/WC500115833.pdf [Accessed 2012 Apr 17].

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.