

Номегестрола ацетат: фармакология, профиль безопасности и терапевтическая эффективность

Stefano Lello

(Отделение эндокринной гинекологии, патофизиологии менопаузы и остеопороза, Институт Дерматологии, Рим, Италия)
 Drugs 2010; 70 (5): 541–559. Статья предоставлена Представительством Евромедекс Франс
 Перевод – М.Г. Романюк ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Содержание

Абстракт

1. Обзор классификации прогестагенов
2. Фармакодинамика номегестрола ацетата
3. Фармакокинетические свойства
4. Терапевтическая эффективность
 - 4.1. В гинекологии
 - 4.2. При менопаузе
 - 4.3. Монотерапия для контрацепции
5. Профиль безопасности препарата
 - 5.1. Риск тромбозов
 - 5.1.1. Различное влияние прогестагенов на оксид азота в эндотелиальных клетках
 - 5.1.2. Результаты исследования ESTHER
 - 5.2. Гиперплазия эндометрия
 - 5.3. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний
 - 5.3.1. Эпидемиология
 - 5.3.2. Влияние на косвенные маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний
 - 5.4. Риск развития рака молочной железы
 - 5.4.1. Эпидемиология
 - 5.4.2. Биология
 - 5.5. Влияние на метаболизм костной ткани
6. Переносимость препарата
7. Потенциальная роль в комбинированной пероральной эстроген/прогестагеновой контрацепции
8. Выводы

В данном обзоре на основании данных литературы обобщены результаты исследования фармакологических свойств, безопасности и клинической эффективности номегестрола ацетата и оценены фармакологические характеристики, которые подчеркивают его роль при лечении различных гинекологических расстройств и при проведении гормональной заместительной терапии (ГЗТ), а также его потенциальную роль в комбинированной эстроген/прогестагеновой оральной контрацепции. Номегестрола ацетат является мощным, активным пероральным прогестагеном с благоприятным профилем безопасности и нейтральными метаболическими характеристиками. В отличие от большинства других давно известных прогестагенов, являющихся производными 19-нортестостерона, которые были синтезированы в первую очередь из-за своей антигонадотропной активности как компоненты гормональной контрацепции в комбинации с эстрогенами, номегестрола ацетат является производным 19-норпрогестерона, синтезированного специально для связывания с прогестероновым рецептором, но с низкой аффинностью к другим стероидным рецепторам. Номегестрола ацетат оказывает сильное антиэстрогенное действие на уровне эндометрия и проявляет мощную антигонадотропную активность, но без каких-либо остаточных андрогенных или глюкокортикоидных свойств. В дозе 1,25 мг в день номегестрола ацетат угнетает овуляцию, не влияя на рост фолликула, в то время как в дозе 2,5 или 5 мг угне-

таются и овуляция, и развитие фолликулов. Антигонадотропное действие номегестрола ацетата происходит, как и у других прогестинов, на гипоталамическом и гипофизарном уровне. Более того, номегестрола ацетат проявляет частичную антиандрогенную активность. Абсорбция номегестрола ацетата происходит быстро после перорального применения, достигая пиковой сывороточной концентрации в течение 4 ч, период полувыведения составляет приблизительно 50 ч.

Номегестрола ацетат успешно использовали для лечения некоторых видов гинекологической патологии (менструальные нарушения, дисменорея, предменструальный синдром), а также в качестве компонента ГЗТ в комбинации с эстрадиолом для уменьшения выраженности менопаузальных симптомов. Он был одобрен в Европе в виде монотерапии для лечения больных с менопаузальным синдромом, заболеваниями матки и меноррагией, а в комбинации с эстрогенами – для лечения пациенток с менопаузальными симптомами. Данные исследований *in vitro* дают основания предполагать, что номегестрола ацетат сохраняет благоприятный гемостатический эффект эстрогенов; более того, он оказывает нейтральное или положительное влияние на липидный профиль, а также не влияет отрицательно на метаболизм глюкозы и массу тела. Номегестрола ацетат не проявляет пролиферативной активности на нормальную или опухолевую ткань молочной железы и не нарушал ремоделирование костной ткани.

Эти мощные антигонадотропные свойства и другие положительные метаболические и фармакологические характеристики дают основание предполагать, что номегестрола ацетат может быть эффективным прогестагеном для использования в комбинации с эстрогенами при оральной эстроген/прогестагеновой контрацепции, при ГЗТ, а также оказывать некоторые неконтрацептивные положительные эффекты на женское здоровье.

Несколько поколений синтетических прогестагенов, производных либо тестостерона (дериваты 19-нортестостерона), либо прогестерона (дериваты 17 α -гидроксипрогестерона и дериваты 19-норпрогестерона) были созданы для гормональной контрацепции и в терапии менопаузальный период. Большинство прогестагенов первых трех поколений были производными тестостерона и разработаны преимущественно для контрацепции [1, 2]. Эти первые прогестагены включали норэтинодрел, норэтистерона ацетат, норгестрел, левоноргестрел, дезогестрел, гестоден и норгестимат. Более современные прогестагены включают диеногест, дроспиренон и производные 19-норпрогестерона, тримегестон, элкометрин и номегестрола ацетат. Дериваты 19-норпрогестерона были разработаны таким образом, что они могут связываться исключительно с рецепторами прогестерона при минимальном взаимодействии с другими стероидными рецепторами. Поэтому они проявляют больший прогестагеновый эффект с минимальной или отсутствующей андрогенной, эстрогенной или глюкокортикоидной активностью [1–3]. Нейтральный эффект этих «чистых» прогестагеновых молекул

Классификация прогестагенов по Schindler с соавторами [3] с разрешения Elsevier

Прогестагены	Примеры
Прогестерон	Натуральный прогестерон
Ретропрогестерон	Дидрогестерон
Производные прогестерона	Медрогестон
Производные 17 α -гидроксипрогестерона (прегнаны)	Медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат
Производные 19-норпрогестерона (норпрегнаны)	Гестонорона капроат, номегестрола ацетат, демегестон, промегестон, элкометрин, тримегестон
Производные 19-нортестостерона (эстраны)	Нозтистерон (норэтиндрон), норэтистерона ацетат, линестрол, этинодиола ацетат, норэтинодрел
Производные 19-нортестостерона (гонаны)	Норгестрел, левоноргестрел, дезогестрел, этенгестрел, гестоден, норгестимат, диеногест
Производные спиронолактона	Дроспиренон

на метаболические факторы объясняет главным образом лучшую переносимость с нейтральным или положительным влиянием на липидный профиль и другие вторичные маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая уровни глюкозы, С-реактивного протеина и гомоцистеина, без отрицательного влияния на гемостатические факторы. Доступные прогестагены имеют различия в своих фармакологических характеристиках, зависящие от их структуры или метаболитов, биодоступности и различного метаболизма, что может приводить к разным клиническим свойствам. Были проведены несколько прямых сравнительных исследований прогестагенов.

Номегестрола ацетат, дериват 19-норпрогестерона, является мощным и клинически активным синтетическим прогестагеном. Номегестрола ацетат был разработан компанией, которая находится в Монако, Theramex S.A.M. Он был одобрен в Европе для монотерапии (номегестрола ацетат 5 мг) для лечения заболеваний матки и меноррагии, а также в дозе 3,75 мг в комбинации с эстрогенами (эстрадиол 1,5 мг) для лечения пациенток с симптомами менопаузы.

Целью данной статьи является обзор результатов исследований фармакологических характеристик, безопасности и клинической эффективности номегестрола ацетата при его терапевтических показаниях, а также обобщение антигонадотропных свойств и других положительных метаболических и фармакологических эффектов, которые важны при комбинации с эстрогенами в комбинированных оральных контрацептивах. Были проанализированы данные медицинской литературы (на всех языках) по клинической эффективности и безопасности/переносимости номегестрола ацетата, найденные в базах данных MEDLINE и EMBASE. Дополнительные источники были взяты из списков литературы опубликованных статей, а также из библиографической информации, включая неопубликованные дополнительные данные, полученные по запросу от компаний, ответственных за продвижение препарата.

1. Обзор классификации прогестагенов

Прогестагены оказывают основное – прогестагеновое действие на эстрогензависимый эндометрий. Однако существуют выраженные различия между прогестагенами в отношении их других биологических эффектов [3]. Прогестагены, производные либо тестостерона (дериваты 19-нортестостерона) либо прогестерона (дериваты 17 α -гидроксипрогестерона и 19-норпрогестерона), были синтезированы для контрацепции и для ГЗТ в менопаузе [3–5]. Единственный прогестаген – дроспиренон – был синтезирован из спиронолактона [3–5]. Классификация прогестагенов приведена в табл. 1. Большинство первых прогестагенов были производными 19-нортестостерона и синтезированы с первичной целью антигонадотропного действия. Но большинство старых прогестагенов связываются с андрогенным рецептором и дают определенные нежелательные побочные эффекты. Позже были разработаны более новые прогестагены для создания идеальной молекулы, которая будет обладать мощным антиэстрогенным действием на эндометрий с выраженной антигонадотропной активностью, т.е. иметь все преимущества прогестерона без андрогенного или глюкокортикоидного эффектов, таких, как акне, гирсутизм, отечность и задержка жидкости, и неблагоприятное влияние на липидный профиль [5]. Более того, добавление антиандрогенных свойств к некоторым прогестагенам может иметь до-

полнительный положительный эффект в виде снижения эндогенного андрогенного действия [5]. Новые прогестагены, разработанные для связывания исключительно специфично с прогестероновыми рецепторами с минимальной аффинностью к другим стероидным рецепторам, включают тримегестон, элкометрин и номегестрола ацетат (производные 19-норпрогестерона), диеногест (неэтинилированный дериват 19-нортестостерона) и дроспиренон (производное спиронолактона, обладающее антиминералокортикоидными свойствами) [1, 3].

Относительная связывающая способность перечисленных прогестагенов со стероидными рецепторами человека приведена в табл. 2, а биологическая активность натурального прогестерона и синтетических прогестагенов – в табл. 3.

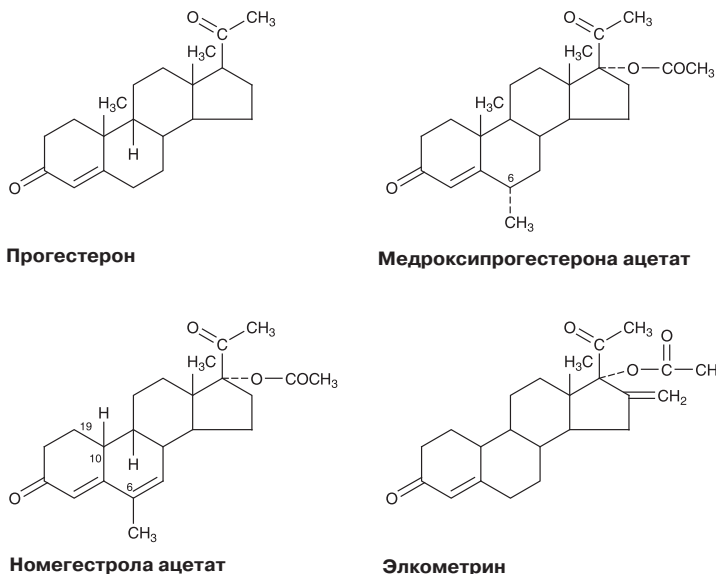


Рис. 1. Химические формулы номегестрола ацетата и элкометрина, двух производных 19-норпрогестерона, по сравнению с натуральным прогестероном и медроксипрогестерона ацетатом, производным 17 α -гидроксипрогестерона

Относительная связывающая способность некоторых прогестагенов со стероидными рецепторами человека и сывороточными связывающими белками* (перепечатано из Pasqualini [6] с разрешения [Taylor & Francis Group, <http://www.informaworld.com>])

Прогестагены	Рецепторы						
	прогестерона	андрогена	эстрогена	глюко-кортикоидов	минерало-кортикоидов	секс-стероид связывающий глобулин	кортикостероид связывающий глобулин
Прогестерон	50	0	0	10	100	0	36
Дидрогестерон	75	0	-	-	-	-	-
Хлормадион	67	5	0	8	0	0	0
Ципротерон	90	6	0	6	8	0	0
Медроксипрогестерон	115	5	0	29	160	0	0
Мегестерол	65	5	0	30	0	0	0
Номегестрол	125	6	0	6	0	0	0
Промегестон	100	0	0	5	53	0	0
Дроспиренон	35	65	0	6	230	0	0
Норэтистерон	75	15	0	0	0	16	0
Левоноргестрел	150	45	0	1	75	50	0
Норгестимат	15	0	0	1	0	0	0
Этоногестрел	150	20	0	14	0	15	0
Гестоден	90	85	0	27	290	40	0
Диеногест	5	10	0	1	0	0	0

* за 100% аффинность принята аффинность прогестерона

- отсутствие данных

Биологическая активность натурального прогестерона и синтетических прогестагенов (перепечатано из Schindler с соавторами [3] с разрешения Elsevier и дополнительными данными Kumar с соавторами [7])

Прогестаген	Прогеста-генная	Антигона-дотропная	Антиэстро-генная	Эстро-генная	Андро-генная	Анти-андро-генная	Глюкокорти-коидная	Анти-минерало-корти-коидная
Прогестерон	+	+	+	-	-	±	+	+
Дидрогестерон	+	-	+	-	-	±	-	±
Медрогестон	+	+	+	-	-	±	-	-
Производные 17α-гидроксипрогестерона								
Хлормадинона ацетат	+	+	+	-	-	+	+	-
Ципротерона ацетат	+	+	+	-	-	++	+	-
Мегестрола ацетат	+	+	+	-	±	+	+	-
Медроксипрогестерона ацетат	+	+	+	-	±	-	+	-
Производные 19-норпрогестерона								
Элкометрин	+	+	+	-	-	-	-	-
Номегестрола ацетат	+	+	+	-	-	±	-	-
Промегестон	+	+	+	-	-	-	-	-
Тримегестон	+	+	+	-	-	±	-	±
Производные спиронолактона								
Дроспиренон	+	+	+	-	-	+	-	+
Производные 19-нортестостерона								
Норэтистерон	+	+	+	+	+	-	-	-
Линестренол	+	+	+	+	+	-	-	-
Норэтинодрел	±	+	±	+	±	-	-	-
Левоноргестрел	+	+	+	-	+	-	-	-
Норгестимат	+	+	+	-	+	-	-	-
Этоногестрел	+	+	+	-	+	-	-	-
Гестоден	+	+	+	+	+	-	+	+
Диеногест	+	+	±	+	-	+	-	-

++ выраженная активность, + активность, слабая активность, - отсутствие активности

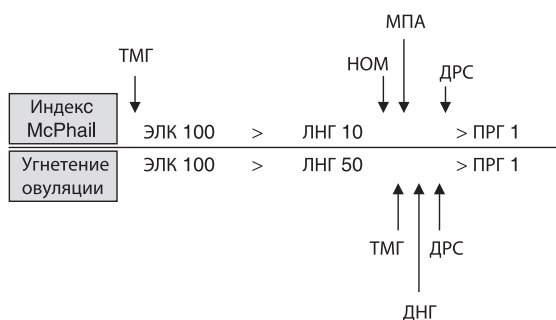


Рис. 2. Прогестагеновое и антиовуляторное действие номегестрола ацетата (НОМ), тримегестона (ТМГ), элкометрина (ЭЛК), диеногеста (ДНГ) и дроспирена (ДРС) по сравнению с более старыми прогестагенами левоноргестрелом (ЛНГ) и медроксипрогестерона ацетатом (МПА) и физиологическим гормоном прогестероном (ПРГ). Прогестагеновая активность оценивалась при помощи индекса McPhail, который определяется как доза прогестина, необходимая для трансформации эндометрия в секреторное состояние. Антиовуляторная активность была оценена определением дозы прогестина, необходимой для подавления спонтанной овуляции (перепечатано из Sitruk-Ware [2] с разрешения Adis, a Wolters Kluwer business)

2. Фармакодинамика номегестрола ацетата

В данном разделе приведен краткий обзор основных фармакодинамических свойств номегестрола ацетата. Номегестрола ацетат является производным 19-норпрогестерона, агонистом прогестероновых рецепторов (17 α -ацетокси-6-метил-19-нор-прегна-4,6-диен-3,20-дион) с пероральным путем введения. Он обладает прогестагенным, антиандрогенным и антиэстрогенным свойствами.

Небольшие изменения в молекуле прогестерона могут привести к значительным различиям клинических эффектов прогестагенов. Добавление двойной связи между С-6 и С-7 в молекуле гидроксипрогестерона и удаление радикала СН₃ в позиции С-19 повышает прогестагенную активность номегестрола ацетата значительно больше, чем у медроксипрогестерона ацетата, производного 17 α -гидроксипрогестерона (рис. 1) [8]. Номегестрола ацетат не проявляет андрогенной и эстрогенной активности. При оценке на животных моделях влияния прогестагенов на тестостеронстимулированный рост предстательной железы номегестрола ацетат не оказывает андрогенного действия даже в самых высоких дозах [9], в то время как медроксипрогестерона ацетат был андрогенным, хотя и в высоких дозах [10]. Номегестрола ацетат, на-

оборот, оказывает антиандрогенное действие, хотя оно в 20 раз меньше, чем у ципротерона ацетата [9]. Связывания номегестрола ацетата с эстрогеновыми, глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами не происходит (или очень малое) (см. табл. 2). Номегестрол оказывает мощное антигонадотропное действие, эффективно угнетая овуляцию у женщин при пероральном приеме в дозе 1,25 мг в день, а в более высоких дозах – подавляя как овуляцию, так и развитие фолликула [11]. Антигонадотропный эффект номегестрола ацетата происходит на уровне гипоталамуса и гипофиза [12], а не путем стимуляции андрогеновых рецепторов, как в случае с некоторыми другими прогестагенами [13]. Прогестагенная и антиовуляторная активность номегестрола ацетата и других прогестагенов представлена на рис. 2.

3. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика номегестрола ацетата была изучена в десяти клинических исследованиях на 70 практически здоровых пред- и постменопаузальных женщинах [14]. Было установлено, что сывороточные концентрации номегестрола ацетата быстро увеличиваются после перорального приема, достигая пиковой плазменной концентрации (С_{max}) в течение 2–3 ч, независимо от дозы. Существует линейная связь между дозой номегестрола ацетата и С_{max} и площадью под кривой концентрация–время (ППК) при дневных дозах в диапазоне от 5 до 100 мг. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 63%, а индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров низкая [14]. Приблизительно 97,5–98% номегестрола ацетата циркулирует в крови в связанном с альбуминами виде. Связывание с транскортином и секс-стероидсвязывающим гормоном незначительное для концентрации от 0,1 до 100 нг/мл (диапазон терапевтических концентраций) [14]. Средний объем распределения достаточно большой (приблизительно 1200–1300 л), что свидетельствует о том, что связывание с белками не является лимитирующим фактором распределения молекулы [14].

Номегестрола ацетат метаболизируется в печени системой цитохрома Р450 (СYP); гидроксилируется до шести основных метаболитов без или с минимальной прогестагеновой активностью с помощью СYP3А3, СYP3А4 и СYP2А6. Экскреция происходит с мочой и фекалиями [14].

В репрезентативном исследовании С_{max} 7,21 мкг/л достигалась через 3,33 ч после перорального приема одной дозы 3,75 мг номегестрола ацетата [14]. ППК_{24 час} была 62,4 нг • ч/мл, а ППК_∞ была 150 нг • ч/мл. Общий клиренс организма составлял 289,9 л/ч, а период полувыведения – 36,2 ч. В то же время период полувыведения норэтистерона составлял 7–8 ч, до 26 ч – у левоноргестрела и приблизительно 48 ч – ципротерона ацетата [15, 16]. После повторных приемов отмечалась небольшая аккумуляция номегестрола ацетата, а полное очищение организма от препарата наблюдалось через 5 дней [14].

Таблица 4

Эффект терапии номегестрола ацетатом в дозе 5 мг в день с 16-го по 25-й дни цикла в течение четырех последовательных циклов у 66^a женщин с нарушениями менструального цикла и дисфункциональными маточными кровотечениями [18]

Эффект	Меноррагия		Кровомазание и метроррагия (n=8)	Нарушения длительности цикла		
	Длительные кровотечения (n=24)	Обильные кровотечения (n=25)		Удлиненный (n=11)	Короткий (n=11)	Нерегулярный (n=21)
Нормализовалось	11	15	6	5	5	16
Улучшилось	7	2	0	0	0	0
Без изменений	2	2	1	1	1	1
Ухудшилось	1	0	0	0	0	0
Неполные данные	3	6	1	5	5	4

^a Общее количество пациенток не 66, потому что некоторые пациентки имели больше одного гинекологического нарушения. Данные были неполными для пациенток, не завершивших 4 цикла лечения.

В исследованиях фармакокинетики номегестрола ацетата в дозе 3,75 мг в комбинации с 1,5 мг эстрадиола совместный прием препаратов не приводил к какому-либо значительному взаимодействию при одноразовом или повторном приеме [14]. Также прием пищи не влиял на изменения фармакокинетики номегестрола ацетата. Так как метаболизм номегестрола ацетата связан с СУРЗА4, возможны клинически значимые взаимодействия между этим прогестагеном и индукторами или ингибиторами СУРЗА4, такими, как рифампицин или кетоконазол соответственно [14].

4. Терапевтическая эффективность

4.1. В гинекологии

Номегестрола ацетат оценивали в виде монотерапии в лечении больных с симптомами, связанными с недостаточностью прогестерона, в частности нерегулярные менструальные циклы, предменструальный синдром, мастодиния, функциональные маточные кровотечения, а также при дисменорее и меноррагии на фоне фибром. В многоцентровом исследовании с участием 1825 женщин с различными гинекологическими нарушениями (меноррагия, кровотечение или кровомазание, нарушения длительности цикла, сгустки при кровотечениях, дисменорея) пациентки получали лечение номегестрола ацетатом по 5 мг в течение 10–20 дней до 25-го дня цикла в течение трех последовательных циклов. Нарушения цикла исчезли или наблюдалась его нормализация у 81,3% пациенток [17]. Эффективность номегестрола ацетата в лечении нарушений менструального цикла или дисфункциональных маточных кровотечений была также установлена в исследовании с участием 66 женщин, получающих лечение в трех госпиталях во Франции (табл. 4) [18].

У 56 женщин в возрасте 22–50 лет с менструальными расстройствами или предменструальным синдромом номегестрола ацетат в дозе 5 мг в день назначали в течение 10

дней с 16-го дня цикла на протяжении трех последующих циклов. Происходило уменьшение менструальной кровопотери уже с первого цикла терапии. Приблизительно 50% пациенток, получавших номегестрола ацетат, имели нормальные циклы уже после первого цикла терапии, в то время как на фоне дидрогестерона по 10 мг два раза в день нормализации не наблюдалось до третьего цикла терапии. Через 4 нед после окончания лечения 80% получавших номегестрола ацетат и 54,5% – дидрогестерон имели нормальные менструальные циклы [19].

Кроме того, существуют данные небольшого проспективного исследования, что номегестрола ацетат эффективен в лечении геморрагий, связанных с фибромиомами. Стабилизация или улучшение функциональной симптоматики, объема и размеров фибромиом и объема матки наблюдалось у 88; 85 и 86% пациенток соответственно (средний возраст 44 года), получавших 3–9 циклов номегестрола ацетата по 5 мг в день в течение 11 дней за цикл [14]. Также в небольшом плацебо-контролируемом исследовании 4 цикла номегестрола ацетата по 5 мг в день в течение 20 дней за цикл уменьшали спонтанную боль в груди у 42 пременопаузальных женщин в возрасте 21–49 лет с симптомами доброкачественных заболеваний молочной железы, характеризующихся мастодинией и структурной перестройкой ткани молочной железы в виде уплотненных узлов или мастозных узелков. В начале лечения 62% женщин ощущали боль в молочной железе от умеренной до выраженной. Это количество снизилось до 16% после 4 мес лечения [14]. В конце исследования 85% женщин, получающих номегестрола ацетат, отмечали слабую боль или ее полное отсутствие в молочной железе. Женщины также отмечали уменьшение на фоне приема номегестрола ацетата чувства отечности в молочной железе ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), что подтверждалось уменьшением объема груди по периметру ($p < 0,05$) [14].

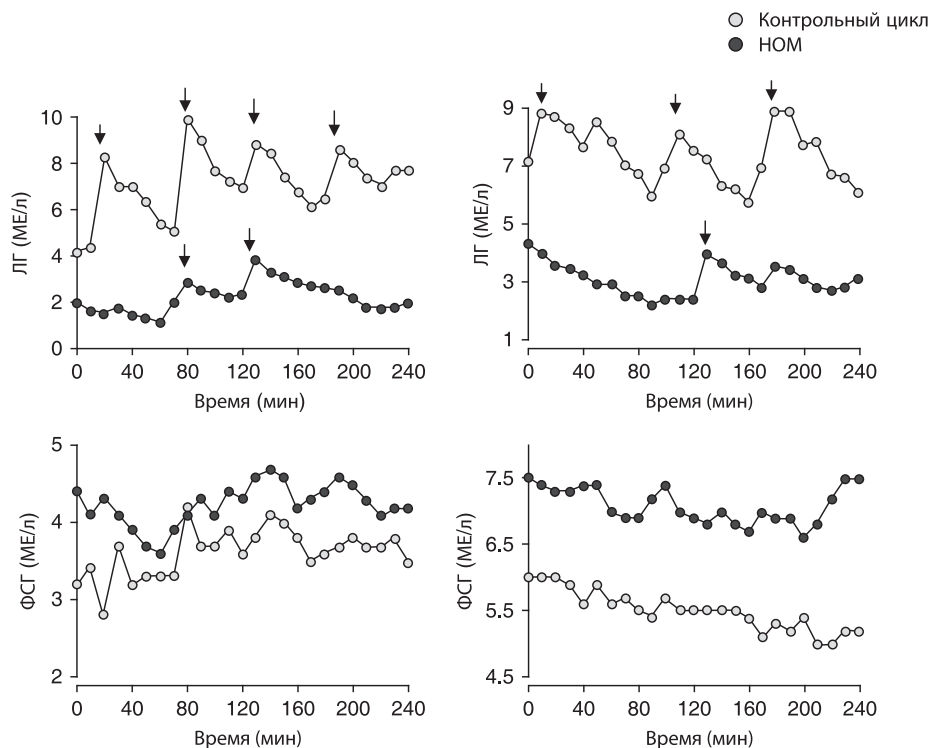


Рис. 3. Уровни секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у двух репрезентативных женщин с нормальными циклами на 11-й день контрольного цикла и на 11-й день цикла на фоне приема номегестрола ацетата (НОМ) по 5 мг в день. Стрелки указывают на пульсирующий выброс ЛГ (перепечатано из Couzinet с соавторами [12] с разрешения авторов)

4.2. В менопаузе

Прогестагены часто комбинируют с эстрогенами для ГЗТ с целью снижения риска развития эстрогензависимой гиперплазии эндометрия. Однако прогестагены с андрогенной или глюкокортикоидной активностью могут уменьшать положительные эффекты эстрогенов на метаболические параметры. Результаты нескольких исследований свидетельствуют, что номегестрола ацетат, который не имеет андрогенных и глюкокортикоидных свойств, может быть удобен для ГЗТ. Номегестрола ацетат был изучен как компонент ГЗТ, состоящей из 1,5 или 3,75 мг в день номегестрола ацетата в комбинации с эстрадиолом по 1 или 2,5 мг в течение трех последовательных циклов в двойном слепом рандомизированном проспективном исследовании с участием 57 женщин с сохраненными матками [20]. Обе дозировки значительно уменьшали менопаузальные жалобы, улучшали липидный профиль в плазме крови без неблагоприятных эффектов на другие метаболические и гемостатические факторы. Отмечалось быстрое уменьшение частоты и выраженности приливов, что было статистически достоверным уже с первого цикла терапии. Частота приливов уменьшилась с 3,9 до 0 в день у женщин, принимавших номегестрола ацетата в дозе 2,5 мг в день и с 4 до 0,3 в день у женщин, принимавших 3,75 мг в день номегестрола ацетата (обе группы $p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Интенсивность приливов и общая шкала климатерических симптомов достоверно уменьшились на фоне лечения ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

Номегестрола ацетат в течение 12 дней в месяц в комбинации с постоянным эстрогеновым имплантом приводил к началу регулярных месячных кровотечений (что определялось как кровотечение в течение ≤ 15 дней после прекращения приема номегестрола ацетата) ежемесячно у всех 36 постменопаузальных женщин, включенных в другое двойное слепое рандомизированное исследование [21]. Дозы номегестрола ацетата были 0,5 мг, 1 и 2,5 мг в день. Оценку проводили в течение четырех циклов. В среднем начало кровотечений происходило на 15-й день (к примеру, через 3 дня после последнего приема номегестрола ацетата) для дозы 0,5 мг/день и на 16-й и 18-й дни для дозы 1 мг и 2,5 мг в день соответственно. Морфологические и биохимические анализы не выявили прямой связи с дозой, что означало, что все дозы были адекватными. Номегестрола ацетат по 5 мг в день добавляли к постоянной трансдермальной терапии эстрадиолом (50 мкг в день) в проспективном рандомизированном исследовании 34 постменопаузальных женщин. Прогестаген применяли в течение 10 дней в месяц (с 12-го по 21-й день цикла) или раз в два месяца (на 15 дней каждые два месяца) в течение года [22]. Оба протокола обеспечивали хороший контроль над менструальным циклом без повышения риска развития патологии эндометрия. Достоверной разницы между средним началом кровотечений после последнего приема номегестрола ацетата или между длительностью кровотечений не было. Комплаенс был хорошим в обеих группах.

Наблюдали значительно более высокий уровень регулярных прогестаген-ассоциированных месячных кровотечений на 14–25-й дни каждого 28-дневного цикла у здоровых постменопаузальных женщин, получавших номегестрола ацетат по 5 мг в день в комбинации с трансдермальным эстрадиолом по 50 мкг в день, по сравнению с комбинацией эстрадиола и медроксипрогестерона ацетата, дигидротестостерона или натурального прогестерона [23]. Всего 100 женщин были включены в 12-месячное открытое рандомизированное исследование. Регулярные кровотечения (любое кровотечение, начавшееся до конца приема или сразу после окончания приема прогестагена; все другие типы кровотечений считаются нерегулярными) наблюдались в 81,6% циклов в группе, получавшей номегестрола ацетат, по сравнению с 64,4% и 71,8% соответственно на фоне натурального прогестерона и медроксипрогестерона

ацетата ($p < 0,01$ по сравнению с номегестрола ацетатом) и с 75,2% у женщин, получавших комбинацию эстрадиола и дигидротестостерона ($p < 0,05$ по сравнению с натуральным прогестероном). Нерегулярные кровотечения были отмечены в 5,7% циклов у женщин, получавших номегестрола ацетат, и в 12%, 8,4% и 7,5% циклов у женщин, получавших прогестерон, медроксипрогестерона ацетат и дигидротестостерон соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с номегестрола ацетатом).

Дальнейшее обсуждение роли номегестрола ацетата в комбинированной ГЗТ приведено в разделе о безопасности применения препарата (раздел 5).

4.3. Монотерапия для контрацепции

В исследовании, проведенном для оценки влияния номегестрола ацетата на шейку матки женщины, было установлено отсутствие феномена папоротника в шейечной слизи, а также значительное сгущение гликопротеиновой сетки шейечной слизи в середине цикла, что приводит к непроницаемости канала шейки матки для сперматозоидов и бактерий и свидетельствует о контрацептивном потенциале данного прогестагена [24].

Назначение номегестрола ацетата в дозе 1,25 мг, 2,5 и 5 мг 1 раз в день с 5-го по 25-й день угнетало овуляцию и приводило к снижению уровней ЛГ и прогестерона у 13 нормально менструирующих женщин [11]. При дозе 1,25 мг в день овуляция угнеталась, но рост фолликула продолжался, в то время как дозы 2,5 мг и 5 мг в день подавляли как овуляцию, так и созревание фолликула. Результаты свидетельствуют, что номегестрола ацетат проявляет антигонадотропную активность посредством влияния на гипоталамо-гипофизарную ось и на яичники. В другом исследовании номегестрола ацетат по 5 мг в день в течение 21 дня за цикл проявлял мощную антигонадотропную активность у женщин с нормальными циклами [12]. Овуляция подавлялась у всех женщин, а плазменные уровни ЛГ, частота выброса ЛГ и ответная выработка ЛГ на введение гонадотропин-рилизинг-гормона значительно снижались. Секрция ЛГ и ФСГ у женщин с нормальными циклами, получающих номегестрола ацетат по 5 мг в день в течение 21 дня цикла, представлена на рис. 3.

Эффективным оказался подкожный имплант, содержащий 55 мг (10%) номегестрола ацетата, в отношении подавления овуляции при использовании всего одного импланта в течение 1 года [25, 26].

5. Профиль безопасности препарата

5.1. Риск тромбозов

Исследования, проведенные в настоящее время, свидетельствуют о том, что в виде монотерапии прогестаген номегестрола ацетат не повышает риск венозных тромбозов (ВТЭ). В исследовании Basdevant и соавторов [27] терапия номегестрола ацетатом не оказывала значительного эффекта на уровни плазминогена и фибриногена. Однако отмечалось значительное повышение антитромбина III – на 5–7% во время лечения ($p < 0,01$ по сравнению с начальными показателями) [27]. Клиническая значимость этих данных неясна, хотя дефицит антитромбина III, ингибитора коагуляции, связан с некоторой степенью венозного тромбоза.

Тем не менее, хотя абсолютный риск очень низкий, существуют данные клинических исследований о том, что относительный риск ВТЭ или летальной эмболии легочной артерии удваивается на фоне комбинированной эстроген/прогестагеновой контрацепции и комбинированной ГЗТ [28–31]. Раньше считалось, что основной риск связан с эстрогеновым компонентом (например, этинилэстрадиолом), но сейчас считается, что высокий риск связан с комбинациями, содержащими такие прогестагены, как гестоден или дезогестрел в комбинации с низкодозированным эстрогеном, по сравнению с левоноргестрелом в комбинации низкодозированным эстрогеном [32–34].

5.1.1. Различное влияние прогестагенов на оксид азота в эндотелиальных клетках

Различия в относительном риске тромбоемболических осложнений у женщин, принимающих эстрогены в комбинации с различными прогестагенами, могут быть частично объяснены различным влиянием на эстрогениндуцированный синтез оксида азота – активного вазопротекторного и антитромботического фактора. Влияние прогестагенов на экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и образование оксида азота в эндотелиальных клетках человека было изучено в недавнем исследовании [35]. Было продемонстрировано, что медроксипрогестерона ацетат и прогестерон значительно снижают экспрессию eNOS, что видно по уменьшению eNOS-мессенджеров РНК и уровням белков. Это было связано со снижением образования оксида азота, которое может приводить к сниженной способности эндотелиальных клеток предотвращать агрегацию тромбоцитов. Было установлено, что снижение экспрессии eNOS происходит путем активации глюкокортикоидных, а не прогестероновых рецепторов. Однако ни номегестрела ацетат, ни левоноргестрел не влияют на экспрессию eNOS, чем подтверждалось отсутствие влияния этих прогестагенов на глюкокортикоидные рецепторы [35].

В последующем исследовании дополнительно изучена роль прогестагенов в модифицировании эстрогениндуцируемого образования оксида азота. Хотя все исследуемые прогестагены (медроксипрогестерона ацетат, прогестерон, номегестрела ацетат, левоноргестрел) смогли значительно изменять экспрессию eNOS, больше всего образование оксида азота уменьшалось на фоне медроксипрогестерона ацетата и прогестерона [36]. Однако формирование оксида азота не изменялось на фоне левоноргестрела и номегестрела ацетата, сохраняя положительное влияние эстрогенов. Чрезмерный протромботический ответ на тромбин и снижение синтеза оксида азота, связанные с медроксипрогестерона ацетатом и прогестероном, могут частично объяснить повышение относительного риска тромбоемболических осложнений у женщин, получающих комбинированные низкодозированные оральные контрацептивы, содержащие прогестаген с частичной глюкокортикоидной активностью, по сравнению с пациентками, принимающими левоноргестрел или номегестрела ацетат в комбинации с эстрогенами в той же дозе [32–34]. Хотя ни левоноргестрел, ни номегестрела ацетат не имеют глюкокортикоидной активности, дальнейшие клинические исследования необходимы для подтверждения или опровержения связи номегестрела ацетата с риском тромбоемболических осложнений.

5.1.2. Результаты исследования ESTHER

В исследовании случай-контроль ESTHER (эстрогены и риск тромбоемболий) были получены данные, показывающие, что пероральный, но не трансдермальный прием эстрогенов связан с повышенным риском ВТЭ [37]. Дополнительный анализ данных ESTHER также дал возможность предположить, что производные 19-норпрогестерона (норпрегнаны) связаны с повышением риска ВТЭ, по сравнению с натуральным прогестероном или производными гидроксипрогестерона (прегнаны) [38]. Однако эти данные не соответствуют существующим данным, касающимся номегестрела ацетата и гемостаза [27], и, более того, возможно, нельзя экстраполировать данные, полученные среди женщин в менопаузе, на женщин молодого возраста в пременопаузе.

Основной фокус исследования ESTHER был направлен на изучение влияния пути введения эстрогенов на риск ВТЭ у женщин в постменопаузе [37]. Как наблюдательное исследование, ESTHER является более строгим по подбору пациентов и получению данных, чем даже правильно разработанное проспективное исследование. Авторы утверждают, что производные 19-норпрогестерона чаще назначают женщинам с гиперэс-

трогенией, что является фактором риска для ВТЭ и считают такое предписание ограничивающим корректность исследования, что может частично объяснить более высокий риск ВТЭ среди женщин, использующих трансдермальный гель в комбинации с норпрегнанами [38]. Конечно же, номегестрела ацетат часто назначают женщинам с выраженными симптомами гиперэстрогении из-за своей антигонадотропной и антиэстрогеновой активности. Другим ограничением достоверности исследования является небольшое количество пациентов в группе, получавшей прогестагены; из 259 случаев и 603 пациенток группы контроля данные о возможном влиянии на риск ВТЭ основывались на 40 случаях, в которых женщины получали дериваты 19-норпрогестерона (22 номегестрела ацетат и 18 промгестон). Из этих 40 случаев 12 пациенток получали пероральную форму эстрогенов, а 28 – трансдермальную [39]. Наконец, авторы исследования ESTHER отметили, что, учитывая имеющиеся данные нескольких других исследований, изучавших использование пероральных эстрогенов в комбинации с прогестагенами, включая номегестрела ацетат, об отсутствии повышения риска тромбоемболических осложнений на фоне производных 19-норпрогестерона [20, 40, 41], необходимы дальнейшие исследования по этой теме [38].

5.2. Гиперплазия эндометрия

Добавление прогестагенов к заместительной терапии эстрогенами необходимо для предотвращения риска развития гиперплазии эндометрия и карциномы, связанной с неконтролируемым приемом эстрогенов среди женщины, не перенесших гистерэктомию [42, 43]. Прогестерон или прогестаген предотвращают гиперпролиферацию эндометрия в той степени, в которой выражен антиэстрогеновый эффект конкретного прогестагена, а также от дозы и длительности приема. Номегестрела ацетат предотвращает эстрогензависимую пролиферацию эндометрия при использовании в комбинации с эстрогенами [44]. В исследовании Fraser с соавторами [21] при добавлении номегестрела ацетата к терапии эстрогенами у постменопаузальных женщин он в дозе 0,5 мг, 1 и 2,5 мг в день индуцировал изменения в эндометрии. За исключением одной пациентки, у которой был выявлен небольшой участок несекреторного эндометрия, во всех остальных образцах была обнаружена секреторная трансформация. Ни у одной пациентки не была выявлена митотическая активность, а также признаки кистозной или атипичной гиперплазии. В целом исследование при помощи светового микроскопа, трансмиссионного электронного микроскопа и биохимического анализа эндометрия подтвердили, что номегестрела ацетат индуцирует секреторную трансформацию эндометрия, что является залогом защиты эндометрия. Секреторная трансформация также отмечалась у большинства женщин в постменопаузе через год ГЗТ, которая содержала номегестрела ацетат, в исследовании De Leo и соавторов [22]. Ни у одной из пациенток не наблюдалось эндометриальной гиперплазии, и лечение номегестрела ацетатом не повысило риск другой эндометриальной патологии.

5.3. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

5.3.1. Эпидемиология

Влияние комбинированной ГЗТ на сердечно-сосудистую систему является спорным вопросом. Хотя считается, что использование эстрогенов у женщин в менопаузе теоретически может уменьшить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность от этих заболеваний, тем не менее существуют мнения, что некоторые прогестагены могут препятствовать этим положительным эффектам эстрогенов. Многие из прогестагенов, используемых в ГЗТ и в контрацептивах, являются производными тестостерона и могут иметь побочные эффекты, связанные с их андрогенными и/или глюкокортикоидными свойствами. В свою очередь, эстрогены оказывают положительное

действие на сосудистые стенки, повышая высвобождение оксида азота и приводя к расслаблению гладкомышечных клеток и вазодилатации, притормаживая развитие атеросклероза [2]. На животных моделях было показано, что благоприятный эффект эстрогенов на расширение коронарных артерий на 50% блокировался при добавлении медроксипрогестерона ацетата (прогестагена с некоторыми андрогенными свойствами) к эстрогенной терапии [45]. Однако номегестрола ацетат не угнетает эстрогениндуцированный дилататорный ответ коронарных артерий на животной сердечно-сосудистой модели, в которой обезьяны после удаления яичников получали атерогенную диету вместе с эстрадиолом, эстрадиолом плюс номегестрола ацетатом или без гормональной терапии [46]. Хотя номегестрола ацетат оказывал ожидаемое, противоположное типичным эстрогеноподобным эффектам действие на эндометрий (повышение пролиферации и экспрессии гормональных рецепторов), он никак не влиял на эстрогениндуцированное снижение констрикторного ответа эпикардиальных коронарных артерий на введение ацетилхолина. Таким образом, это предполагает, что в отличие от медроксипрогестерона ацетата номегестрола ацетат не уменьшает положительного влияния эстрогенов на коронарную сосудистую реактивность [46].

Данные о влиянии номегестрола ацетата или других норпрегнанов на повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний отсутствуют. В исследовании WHI (Инициатива здоровья женщины) был изучен один из режимов ГЗТ, включающий прегнан медроксипрогестерона ацетат в комбинации с конъюгированными лошадиными эстрогенами у 16 608 женщин в постменопаузе, за которыми наблюдали в среднем 5,2 года [47]. В этом исследовании общие риски ГЗТ для здоровья были выше, чем преимуществ, без влияния на смертность по любой причине. Общие уровни сердечно-сосудистых заболеваний, коронарной болезни сердца (особенно нелетальные случаи инфаркта миокарда), инсультов и ВТЭ были выше у женщин, получающих эстрогены плюс прогестагены, по сравнению с получающими эстрогены плюс плацебо [47]. Однако насколько можно перенести эти данные на ГЗТ, содержащие другие оральные или трансдермальные препараты эстрогенов и прогестагенов, как например, норпрегнан номегестрола ацетат, остается неясным. Интересно, что недавно проведенный мета-анализ обсервационных исследований выявил, что контрацепция только прогестагенами не была связана с повышенными рисками ишемического или геморрагического инсульта [48].

5.3.2. Влияние на косвенные маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Дислипидемия является общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Исследования по заместительной терапии эстрогенами у женщин в постменопаузе показали благоприятное воздействие на липидный профиль, с уменьшением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышением на 10–15% липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [50]. Эстрогениндуцированное повышение холестерина ЛПВП частично блокировалось добавлением медроксипрогестерона ацетата к пероральным формам эстрогенов у женщин, получающих комбинированную ГЗТ [50]. Но это улучшение уровней ЛПВП никак не изменялось при добавлении натурального прогестерона. Оставался повышенным уровень ЛПВП и в другом исследовании, в котором женщины получали эстрадиола валерат вместе с номегестрола ацетатом по 5 мг в день, хотя эффект частично уменьшался при добавлении норэтистерона ацетата (прогестаген с остаточными андрогенными свойствами) по 5 мг в день [51]. Уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП значительно снижались после 1 года терапии номегестрола ацетатом в составе ГЗТ у 34 женщин в постменопаузе [22]. В

этом исследовании коэффициент ЛПНП/ЛПВП снизился на 10% за 1 год ($p < 0,01$). Тем не менее клиническая значимость этих изменений параметров липидного профиля остается точно невыясненной. В другом исследовании с участием 36 женщин в постменопаузе 6 циклов номегестрола ацетата по 5 мг в день с 7-го по 25-й день цикла достоверно не повлияли на уровни общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, а также на уровни аполипопротеина В [27]. Отмечалось значительное снижение уровня аполипопротеинов А1 ($p < 0,01$ по сравнению с начальным показателем) и транзитное уменьшение триглицеридов в третьем цикле. Таким образом, в целом номегестрола ацетат оказывал нейтральное действие на метаболизм липидов в этих исследованиях.

У 20 женщин в пременопаузе терапия в течение 6 циклов номегестрола ацетатом по 5 мг в день в течение 20 дней за цикл не привела к существенным изменениям уровня глюкозы в крови и уровня инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе, а также уровней гликозилированного гемоглобина. Это свидетельствует о том, что номегестрола ацетат не влияет отрицательно на толерантность к глюкозе в течение 6 мес лечения [52]. Кроме того, состояние толерантности к глюкозе не ухудшилось у двух пациенток, которые имели такие нарушения исходно. В другом исследовании также не наблюдались изменения массы тела, уровня глюкозы в крови натощак и уровня инсулина на фоне приема номегестрола ацетата по 5 мг в день у 36 женщин в период менопаузы [27]. Учитывая, что нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемия являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, эти данные заслуживают внимания.

Кроме всего, было отмечено, что номегестрола ацетат уменьшает уровень высокочувствительного С-реактивного протеина – маркера риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В 6-месячном проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 84 здоровые женщины в постменопаузе получали ежедневно перорально конъюгированный лошадиный эстроген по 0,625 мг, конъюгированный лошадиный эстроген по 0,625 мг плюс медроксипрогестерона ацетат по 2,5 мг, конъюгированный лошадиный эстроген по 0,625 мг плюс номегестрола ацетат по 5 мг или плацебо. При получении только эстрогенов или эстрогенов плюс медроксипрогестерона ацетата, сывороточный высокочувствительный уровень С-реактивного протеина достоверно увеличился (на 20% и 59% соответственно; $p = 0,03$ и $p = 0,006$ соответственно), в то время как эстрогены плюс номегестрола ацетат снижали уровень сывороточного высокочувствительного С-реактивного протеина на 25% ($p = 0,01$). Сывороточные уровни гомоцистеина значительно снижались во всех группах активной терапии по сравнению с начальными показателями и плацебо ($p < 0,05$) [53]. Однако необходимо подчеркнуть, что клиническая значимость этого влияния на косвенные маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не была подтверждена в соответствующих клинических исследованиях.

5.4. Риск развития рака молочной железы

5.4.1. Эпидемиология

Влияние прогестагенов, используемых в оральной контрацепции и ГЗТ, на ткань молочной железы является спорным; предположения варьируют от повышения риска развития рака молочной железы до значительного снижения риска или нейтрального отношения. Эффект прогестагенов может быть также проявлением действия их комбинации с эстрогенами. Исследование WHI [47] и Исследование Миллиона Женщин (Million women Study) [54] подняли вопросы влияния прогестагенов на риск развития рака молочной железы. В исследовании WHI 16 608 женщин в постменопаузе получали длительно ГЗТ в режиме, состоящем из конъюгированных лошадиных

эстрогенов по 0,625 мг плюс медроксипрогестерона ацетат по 2,5 мг или плацебо, в среднем в течение 5,2 года с 1993 по 2002 г. Внутренний анализ показал повышение риска развития рака молочной железы (коэффициент риска 1,26; 95% ДИ 1,0, 1,59) и, на удивление, повышение риска развития коронарной болезни сердца (коэффициент риска 1,29; 95% ДИ 1,02, 1,63) [47]. В исследовании Миллиона Женщин получены данные, свидетельствующие о том, что прием комбинированной ГЗТ в настоящее время, но не в прошлом, был связан с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с теми, кто никогда не использовал ГЗТ (коэффициент риска 2,0; 95% ДИ 1,88, 2,12) [54]. Комбинация режимов ГЗТ, используемая в Исследовании Миллиона Женщин, состояла из лошадиных эстрогенов или эстрадиола в сочетании с прогестагенами старого поколения – медроксипрогестерона ацетата, норэтистерона, норгестрела или левоноргестрела, и распределение полученных данных между разными режимами противоречиво. Как уже обсуждалось, прогестагены, используемые для ГЗТ и контрацепции, неодинаковые и некоторые из них могут оказывать большее влияние на риск развития рака молочной железы. Однако отсутствуют данные по влиянию более новых прогестагенов на риск развития рака молочной железы. В Исследовании Миллиона Женщин, в котором наблюдалось увеличение риска развития рака молочной железы, было выдвинуто предположение, что применение ГЗТ, возможно, скорее усиливает рак молочной железы, уже существующий ранее, нежели является непосредственной причиной развития этого рака. Поэтому на сегодняшний день решения по терапии соответствующими комбинациями и дозами ГЗТ следует принимать на короткий срок, периодически пересматривать, пока не будет доступно больше информации.

5.4.2. Биология

Молочная железа является одним из гормонзависимых органов, в котором эстроген и прогестерон играют ключевую роль. Данные экспериментальных исследований предполагают, что прогестагены оказывают неодинаковое влияние на эпителий молочных желез, что не дает возможности экстраполировать данные, полученные с одной комбинацией гормонов, на другие. Хотя соответственные роли эстрогенов и прогестагенов в отношении пролиферативного действия на молочную железу полностью неясны, но очевидным является то, что самый активный эстроген – эстрадиол – принимает участие на всех стадиях развития рака молочной железы [56]. Более того, опухолевая ткань молочной железы содержит все ферменты, необходимые для местного биосинтеза эстрадиола из циркулирующих предшественников [56]. Синтез эстрадиола происходит двумя основными путями: сульфатазным, в котором эстрогенная сульфатаза трансформирует эстрона сульфат в эстрон, который превращается в биологически активный эстрадиол при помощи 17β-гидроксистероиддегидрогеназы-1; и ароматазным путем, в котором ароматаза превращает андрогены в эстрогены, но значительно в меньшей степени, чем при сульфатазном пути (рис. 4). Также было установлено, что эстрогеновые сульфотрансферазы, присутствующие в ткани молочной железы, принимают участие в конверсии эстрогенов в их биологически неактивные сульфаты [56].

Исследования *in vitro* показали, что номегестрала ацетат блокирует превращение эстрона сульфата в эстрадиол в гормонзависимых образцах раковых клеток молочной железы MCF-7 и T47-D (рис. 5) [57] и в нормальной или опухолевой ткани молочной железы [58]. В концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л номегестрала ацетат угнетал конверсию эстрона сульфата в эстрадиол на 40,8% в нормальной ткани и на 49,2% – в опухолевой ткани молочной железы, в которой сульфатазная активность более высокая [58]. Номегестрала ацетат также угнетает превращение эстрона в эстрадиол через 17β-гидроксистероид-

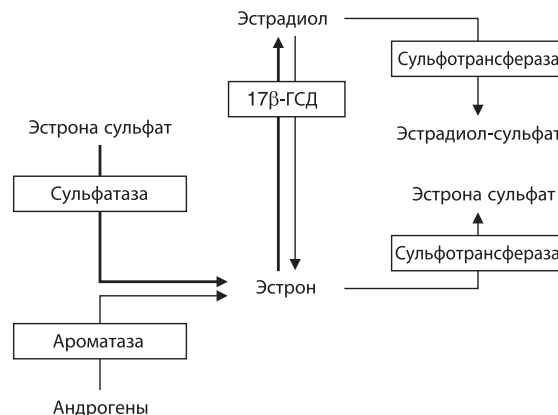


Рис. 4. Ферментный механизм, принимающий участие в формировании и превращении эстрогенов в раковых клетках молочной железы человека (перепечатано из Pasqualini [6] с разрешения Taylor & Francis Group, <http://www.informaworld.com>). ГСД = гидроксистероиддегидрогеназа

дегидрогеназу-1 в культуре раковых клеток MCF-7 и T47-D, причем с большим эффектом в раковых клетках T47-D, которые содержат больше прогестероновых рецепторов, чем клетки MCF-7 [57]. Также номегестрала ацетат обладает стимулирующим эффектом на сульфотрансферазную активность в раковых клетках MCF-7 и T47-D, что способствует превращению эстрона в биологически неактивный эстрона сульфат. Номегестрала ацетат в низких концентрациях оказывает выраженный стимулирующий эффект, а в высоких концентрациях – слабый стимулирующий сульфотрансферазный эффект (рис. 6) [59]. Мощное антисульфатазное влияние номегестрала ацетата в биосинтезе эстрадиола сульфатазным путем в эстрогензависимых раковых клетках молочной железы, так же, как и стимулирующий эффект на образование неактивного эстрона сульфата, предполагает возможный антипролиферативный эффект номегестрала ацетата в ткани молочной железы. Более того, в культурах раковых клеток молочной железы MCF-7 и T47-D номегестрала ацетат не стимулировал пролиферацию, в то время как эстрадиол, норгестрел и гестоден стимулировали рост раковых клеток молочной железы через активацию эстрогеновых рецепторов [60–62].

Однако, несмотря на имеющиеся данные о разном влиянии различных прогестагенов на клетки молочной железы, клиническое значение таких исследований *in vitro* остается неясным, поэтому необходимо провести соответствующие контролируемые клинические исследования, которые бы подтвердили эти интересные результаты.

5.5. Влияние на метаболизм костной ткани

По сравнению с плацебо добавление номегестрала ацетата в дозе 3,75 мг в день к эстрадиолу по 1,5 мг в день значительно уменьшало уровни биохимических маркеров костного метаболизма в 12-недельном исследовании с участием 176 женщин в постменопаузе ($p < 0,001$). Наблюдалось снижение уровней четырех биохимических маркеров костного обмена, таких как общая сывороточная щелочная фосфатаза, костная щелочная фосфатаза, сывороточный остеокальцин и пептид коллагена типа 1 в моче, уже на 6-й неделе после проведенного лечения со средним уменьшением на 6; 5; 12 и 32% соответственно [63]. Костная щелочная фосфатаза, остеокальцин и пептиды коллагена типа 1 также снижались в группе, получавшей эстрадиол (приблизительно на 0,4; 9 и 34,7% соответственно). Однако в группе, получавшей эстрадиол, уровень

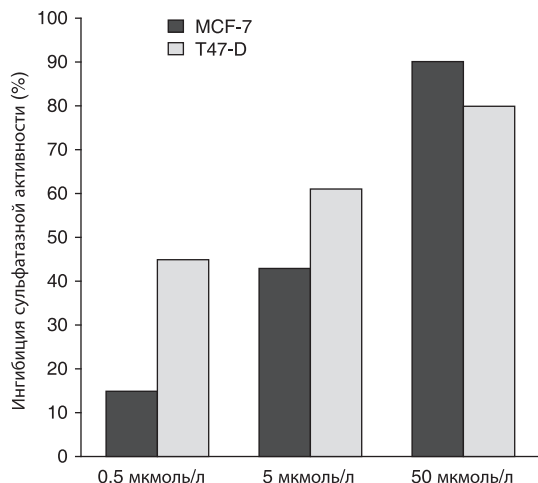


Рис. 5. Ингибирование нонестрола ацетатом сульфатазной активности (превращение сульфата эстрогена в эстрадиол) в культурах гормонзависимых раковых клеток молочной железы MCF-7 и T47-D. Клетки-предшественники были инкубированы в течение 24 ч при температуре 37°C только с эстрогена сульфатом (контроль) или в присутствии указанных концентраций нонестрола ацетата. Результаты (1 пмоль эстрадиола, образовавшегося на 1 мг ДНК из эстрогена сульфата) выражены в процентном эквиваленте от контрольного значения, которое означает 0% ингибирования (данные Chetrite и соавторов [57], перепечатано из Shields-Botella с соавторами [56] с разрешения Elsevier)

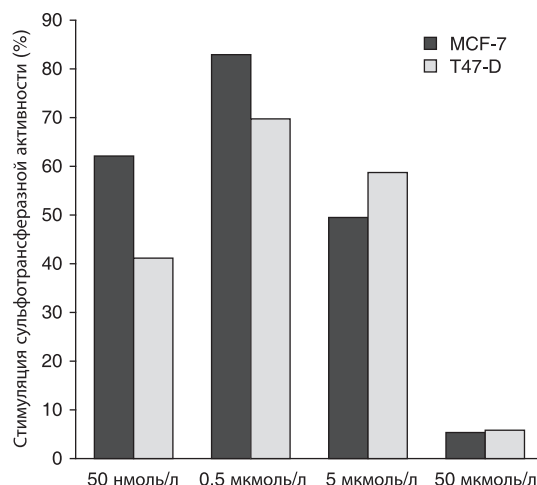


Рис. 6. Стимулирующее влияние нонестрола ацетата на превращение эстрадиола в сульфат эстрогена в линиях гормонзависимых раковых клеток молочной железы MCF-7 и T47-D. Клетки-предшественники были инкубированы в течение 24 ч при температуре 37°C с физиологическими концентрациями (5 нмоль/л) ³H-эстрогена (контроль) или в присутствии указанных концентраций нонестрола ацетата (данные Chetrite с соавторами [59] перепечатано из Shields-Botella с соавторами [56] с разрешения Elsevier)

сывороточной щелочной фосфатазы увеличивался на 4,1%, в то время как в группе, получавшей эстрадиол плюс нонестрола ацетат, он уменьшался на 6,2% ($p < 0,001$). Более того, увеличение уровня костной щелочной фосфатазы в процентах было достоверно выше в группе, получавшей эстрадиол плюс нонестрола ацетата, чем в группе, получавшей только эстрадиол ($p < 0,001$). Результаты исследования позволяют предположить, что нонестрола ацетат может благоприятно воздействовать на костную ткань с более выраженным уменьшением уровня костной щелочной фосфатазы по сравнению с уровнем общей щелочной фосфатазы, что является косвенным признаком отсутствия неблагоприятного влияния на костное ремоделирование комбинации эстрадиола с нонестрола ацетатом. Однако данные по клиническому влиянию нонестрола ацетата на плотность костной ткани или на риск развития переломов отсутствуют.

6. Переносимость препарата

Нонестрола ацетат, по данным клинических исследований, в общем очень хорошо переносился пациентками. Самые частые побочные эффекты неспецифичны или такие же, как на фоне применения других новых молекул прогестагенов. Для нонестрола ацетата такими побочными эффектами, о которых чаще сообщалось в относительно небольшом количестве клинических исследований, оценивающих его роль в комбинированной ГЗТ [13, 20–23, 27, 63] или в монотерапии [64], были кровотечения/кровомазание (12,5–29,3% пациенток), головная боль (приблизительно 10% пациенток) и приливы жара (1,7%). Боль или дискомфорт в молочной железе наблюдались у 32,8% пациенток, получающих эстрадиол/нонестрола ацетат в одном исследовании [63], хотя мониторинг этого симптома специально проводили, но он не был установлен ни в одном из других исследований ни у одной пациентки [13]. В нескольких исследованиях 4–10% женщин прекратили тера-

пию из-за побочных эффектов, самыми частыми из которых были тошнота, головная боль, дискомфорт в груди или нерегулярные кровотечения [14, 20, 22, 63].

В нескольких исследованиях установлено отсутствие значимых побочных эффектов, связанных с приемом препарата до 12 мес лечения нонестрола ацетатом [21, 23]. В плацебо-контролируемых регистрационных исследованиях, проводимых в III фазе ГЗТ комбинацией эстрадиол/нонестрола ацетат ($n=257$), частота побочных эффектов была одинаковой в группах активной терапии и плацебо [14]. В целом масса тела и артериальное давление не изменялись во время терапии, содержащей нонестрола ацетат [13, 20, 21, 63]. Сравнительные данные по нежелательным эффектам получены в исследовании Nguyen-Pascal и соавторов [63] с участием 176 женщин в постменопаузе, которые в течение 12 нед получали одну из следующих схем лечения: плацебо; эстрадиол по 1,5 мг в день; эстрадиол по 1,5 мг в день плюс нонестрола ацетат по 3,75 мг в день. Выявлено всего 304 побочных эффекта (необязательно связанных с терапией) у 133 пациенток: 70,7% – в группе плацебо, 75,9% – в группе эстрадиола и 82,9% – в группе эстрадиол/нонестрола ацетат. Статистически достоверной разницы между средними показателями частоты побочных эффектов в группах не обнаружено. Масталгия – самый частый побочный эффект – наблюдался у 6,9; 24,1 и 32,8% в группах плацебо, эстрадиола и комбинированной терапии соответственно. Аномальные кровотечения наблюдались в 3,4; 10,3 и 29,3% случаев соответственно, а приливы жара – у 12,1; 1,7 и 1,7% пациенток. Десять процентов пациенток, равномерно распределенных в этих трех группах, отмечали головную боль. Систолическое и диастолическое артериальное давление не изменялось в течение 12 нед ни в одной из групп терапии. В общем, при отсутствии прямых сравнительных исследований безопасность нонестрола ацетата кажется практически такой же, как и у других новых прогестагенов.

В единственном опубликованном исследовании при монотерапии номегестрола ацетатом в дозе 5 мг в день переносимость оценивали как «хорошую» [64]. Побочные реакции были редкими и наблюдались у единичных пациенток, включая астению у одной женщины, приливы жара, отечность, тошноту и тазовую боль. Достоверных изменений массы тела или артериального давления не наблюдалось. Большинство побочных эффектов классифицировались как «скорее всего не связаны» или «возможно связаны» с номегестрола ацетатом. Метроррагия наблюдалась в 9,4% циклов (и привела к выходу из исследования 7,6% пациенток). Кровомазание наблюдалось в 25,8% циклов.

Данные регистрационных исследований и постмаркетингового надзора свидетельствуют, что номегестрола ацетат в целом хорошо переносится. В регистрационных исследованиях наиболее частыми побочными эффектами были головная боль (5,5%), мастодиния (1,5%) и бессонница (1,2%) [14]. За исключением кровомазания, большинство побочных эффектов были одинаковой природы в группах и плацебо, и номегестрола ацетата. Постмаркетинговый фармаконадзор за более чем 100 миллионами менструальных циклов установил, что частота побочных эффектов, связанных с номегестрола ацетатом, находится на уровне 0,0006% [14].

7. Потенциальная роль в комбинированной пероральной эстроген/прогестагеновой контрацепции

Антигонадотропная активность и метаболические характеристики номегестрола ацетата, как описано в данном обзоре, предполагают, что этот прогестаген оптимально подходит для сочетания с эстрогенами в комбинированной эстроген/прогестагеновой терапии. Номегестрола ацетат не имеет нежелательных андрогенных и эстрогенных эффектов и демонстрирует такую же активность, как и физиологический гормон прогестерон. Более того, некоторые указания на положительное влияние на ремоделирование костей и преклинические данные, свидетельствующие об антипролиферативном или, по крайней мере, об отсутствии пролиферативного действия на нормальную или опухолевую ткань молочной железы, позволяют считать номегестрола ацетат интересным прогестагеном для комбинирования с эстрогенами. Однако окончательный эффект по поводу оральных контрацептивов, содержащих номегестрола ацетат, будет также зависеть от типа и дозы используемого эстрогена, а обнадеживающий благоприятный метаболический и сосудистый профиль должен быть подтвержден в клинических исследованиях.

В мае 2007 г. был проведен набор пациенток для двух крупных пилотных клинических исследований III-а стадии нового орального контрацептива, содержащего 2,5 мг номегестрола ацетата и 1,5 мг эстрадиола (NOMAC/E2) [65]. Рандомизированные сравнительные многоцентровые исследования в более 180 центрах в 24 странах были разработаны для оценки контрацептивной эффективности, контроля за циклом и общей безопасности и переносимости препарата, а также для оценки эффекта монофазного комбинированного орального контрацептива, содержащего номегестрола ацетат/эстрадиол, на функцию яичников в большой группе здоровых женщин 18–50 лет. Более 4000 женщин были включены в эти исследования. Для сравнения в обоих исследованиях использовали монофазные оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон плюс этинилэстрадиол. Исследования (NCT00413062 [66] и NCT 00511433 [67]) зарегистрированы как уже завершенные в базе данных ClinicalTrials.gov, а результаты ожидаются. В октябре 2009 г. в Евросоюзе были поданы документы на регистрацию NOMAC/E2 для контрацепции.

8. Выводы

Номегестрола ацетат является мощным и многогранным прогестагеном с установленной эффективностью во время менопаузы и для лечения нарушений менструального цикла, а также демонстрирующим выраженный антигонадотропный эффект. Специфичность связывания с прогестероновыми рецепторами и отсутствие связывания с другими стероидными рецепторами приводит к выраженным антиэстрогенным эффектам с мощной антигонадотропной активностью, но без андрогенных и глюкокортикоидных свойств. Кроме своей роли в лечении гинекологических заболеваний и лечении совместно с эстрадиолом при ГЗТ, номегестрола ацетат обладает благоприятным профилем переносимости, нейтральными метаболическими характеристиками и низкой пролиферативной активностью на молочную железу. Это все позволяет предположить, что он может быть эффективным прогестагеном для использования в комбинированной эстроген/прогестагеновой контрацепции, а также способен обеспечить некоторые неконтрацептивные положительные эффекты на женское здоровье.

ЛИТЕРАТУРА

- Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996 Feb; 51 (2): 188–215.
- Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging* 2004; 21 (13): 865–83.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003 Dec 10; 46 Suppl. 1: S7–16.
- Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004 Apr 15; 47 (4): 277–83.
- Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006 Mar-Apr; 12 (2): 169–78.
- Pasqualini JR. Progestins and breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 2007 Oct; 23 Suppl. 1: 32–41.
- Kumar N, Koide SS, Tsong Y, et al. Nestorone: a progestin with a unique pharmacological profile. *Steroids* 2000 Oct-Nov; 65 (10–11): 629–36.
- Paris J, Thevenot R, Bonnet P, et al. The pharmacological profile of TX066 (17 alpha-acetoxy-6-methyl-19-nor-4,6-pregnadiene-3,20-dione), a new oral progestative. *Arzneimittelforschung* 1983; 33 (5): 710–5.
- Duc I, Botella J, Bonnet P, et al. Antiandrogenic properties of nomegestrol acetate. *Arzneimittelforschung* 1995 Jan; 45 (1): 70–4.
- Bullock LP, Bardin CW. Androgenic, synandrogenic, and antiandrogenic actions of progestins. *Ann N Y Acad Sci* 1977 Mar 11; 286: 321–30.
- Bazin B, Thevenot R, Bursaux C, et al. Effect of nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 Dec; 94 (12): 1199–204.
- Couzinet B, Young J, Kujas M, et al. The antigonadotropic activity of a 19-nor-progesterone derivative is exerted both at the hypothalamic and pituitary levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov; 84 (11): 4191–6.
- Couzinet B, Young J, Brailly S, et al. The antigonadotropic activity of progestins (19-nortestosterone and 19-nor-progesterone derivatives) is not mediated through the androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Dec; 81 (12): 4218–23.
- Data on file, Theramex S.p.A., 2002.
- Ezan E, Benech H, Bucourt R, et al. Enzyme immunoassay for nomegestrol acetate in human plasma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993 Oct; 46 (4): 507–14.
- Dusterberg B, Humpel M, Speck U. Terminal half-lives in plasma and bioavailability of norethisterone, levonorgestrel, cyproterone acetate and gestodene in rats, beagles and rhesus monkeys. *Contraception* 1981 Dec; 24 (6): 673–83.
- Cohen A. Multicenter study of the clinical use of nomegestrol acetate in outpatients. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1994; 21: 417–27.
- Cohen A, Engelmann P, Erny R, et al. Lutenyl and menstrual disorders: a hospital study. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1988 Nov; 83 (11): 741–3.
- Persiani P, Radici E, Lombardi PA, et al. Use of nomegestrol acetate in the treatment of menstruation disorders: our experience in 56 cases. *Minerva Ginecol* 1997 Apr; 49 (4): 181–5.
- Conard J, Basdevant A, Thomas JL, et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with nomegestrol acetate and estradiol. *Fertil Steril* 1995 Nov; 64 (5): 957–62.
- Fraser DI, Padwick ML, Whitehead ML, et al. The effects of the addition of nomegestrol acetate to postmenopausal oestrogen therapy. *Maturitas* 1989 Mar; 11 (1): 21–34.
- De Leo V, la Marca A, Morgante G, et al. Comparison of two HRT regimens with bimonthly and monthly progestin administration in postmenopause. *Maturitas* 1999 Jan 4; 31 (2): 171–7.

23. Di Carlo C, Sammartino A, Di Spiezo Sardo A, et al. Bleeding patterns during continuous estradiol with different sequential progestogens therapy. *Menopause* 2005 Sep-Oct; 12 (5): 520–5.
24. Chretien FC, Dubois R. Effect of nomegestrol acetate on spinability, ferning and mesh dimension of midcycle cervical mucus. *Contraception* 1991 Jan; 43 (1): 55–65.
25. Coutinho EM. One year contraception with a single subdermal implant containing nomegestrol acetate (Uniplant). *Contraception* 1993 Jan; 47 (1): 97–105.
26. Devoto L, Kohen P, Barnhart K, et al. Hormonal profile, endometrial histology and ovarian ultrasound assessment during 1 year of nomegestrol acetate implant (Uniplant). *Hum Reprod* 1997 Apr; 12 (4): 708–13.
27. Basdevant A, Pelissier C, Conard J, et al. Effects of nomegestrol acetate (5mg/d) on hormonal, metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women. *Contraception* 1991 Dec; 44 (6): 599–605.
28. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996 Oct 12; 348 (9033): 977–80.
29. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996 Oct 12; 348 (9033): 981–3.
30. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997 Mar 15; 314 (7083): 796–800.
31. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001 Jul; 86 (1): 112–23.
32. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995 Dec 16; 346 (8990): 1593–6.
33. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000 Nov 11; 321 (7270): 1190–5.
34. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995 Dec 16; 346 (8990): 1582–8.
35. Zerr-Fouineau M, Chataigneau M, Blot C, et al. Progestins overcome inhibition of platelet aggregation by endothelial cells by down-regulating endothelial NO synthase via glucocorticoid receptors. *FASEB J* 2007 Jan; 21 (1): 265–73.
36. Zerr-Fouineau M, Jourdain M, Boesch C, et al. Certain progestins prevent the enhancing effect of 17(beta)-estradiol on NO-mediated inhibition of platelet aggregation by endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (4): 586–93.
37. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003 Aug 9; 362 (9382): 428–32.
38. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007 Feb 20; 115 (7): 840–5.
39. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Response to letter regarding article, "Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study" [letter]. *Circulation* 2007; 116: e363.
40. Post MS, Hendriks DF, Van Der Mooren MJ, et al. Oral oestradiol/trimegestone replacement reduces procarboxypeptidase U (TAFI): a randomized, placebo-controlled, 12-week study in early postmenopausal women. *J Intern Med* 2002 Mar; 251 (3): 245–51.
41. van Baal WM, Emeis JJ, van der Mooren MJ, et al. Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomized, placebo-controlled 12-week study. *Thromb Haemost* 2000 Jan; 83 (1): 29–34.
42. Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause* 2001 Jul-Aug; 8 (4): 245–51.
43. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1995 Feb; 85 (2): 304–13.
44. Toni F, Lentini GM, Baldi S, et al. Endometrial histopathology and compliance of the treatment with nomegestrol acetate versus micronized vaginal progesterone in the transdermal estrogen replacement therapy [abstract]. 2nd International Symposium on Women's Health and Menopause; 1996 Dec 4–7; Florence.
45. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, et al. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994 Dec; 24 (7): 1757–61.
46. Williams JK, Cline JM, Honore EK, et al. Coadministration of nomegestrol acetate does not diminish the beneficial effects of estradiol on coronary artery dilator responses in nonhuman primates (*Macaca fascicularis*). *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov; 179 (5): 1288–94.
47. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul 17; 288 (3): 321–33.
48. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogenonly contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009; 40 (4): 1059–62.
49. Gerich JE. Type 2 diabetes mellitus is associated with multiple cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone* 2007; 8 (3): 53–68.
50. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995 Jan 18; 273 (3): 199–208.
51. Dorangeon P, Thomas JL, Gillery P, et al. Short term effects on lipids and lipoproteins of two progestones used in postmenopausal replacement therapy. *Eur J Clin Res* 1992; 3: 187–93.
52. Dorangeon P, Thomas JL, Choisy H, et al. Effects of nomegestrol acetate on carbohydrate metabolism. *Diabete Metab* 1993 Sep-Oct; 19 (5): 441–5.
53. Gol M, Akan P, Dogan E, et al. Effects of estrogen, raloxifene, and hormone replacement therapy on serum C-reactive protein and homocysteine levels. *Maturitas* 2006 Feb 20; 53 (3): 252–9.
54. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 Aug 9; 362 (9382): 419–27.
55. Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas* 2003 Sep 25; 46 (1): 1–6.
56. 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 Mol Biol* 2005 Jan; 93 (1): 1–13.
57. Chetrite G, Paris J, Botella J, et al. Effect of nomegestrol acetate on estrone-sulfatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer cells *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996 Aug; 58 (5–6): 525–31.
58. Chetrite GS, Thomas JL, Shields-Botella J, et al. Control of sulfatase activity by nomegestrol acetate in normal and cancerous human breast tissues. *Anticancer Res* 2005 Jul-Aug; 25 (4): 2827–30.
59. Chetrite GS, Paris J, Shields-Botella J, et al. Effect of nomegestrol acetate on human estrogen sulfotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 2003 Nov-Dec; 23 (6C): 4651–5.
60. Botella J, Duranti E, Duc I, et al. Inhibition by nomegestrol acetate and other synthetic progestins on proliferation and progesterone receptor content of T47-D human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994 Jul; 50 (1–2): 41–7.
61. Catherino WH, Jeng MH, Jordan VC. Norgestrel and gestodene stimulate breast cancer cell growth through an oestrogen receptor mediated mechanism. *Br J Cancer* 1993 May; 67 (5): 945–52.
62. Catherino WH, Jordan VC. Nomegestrol acetate, a clinically useful 19-norprogesterone derivative which lacks estrogenic activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995 Nov; 55 (2): 239–46.
63. Nguyen-Pascal ML, Thomas JL, Bergougnoux L, et al. Nomegestrol acetate may enhance the skeletal effects of estradiol on biochemical markers of bone turnover in menopausal women after a 12-week treatment period. *Climacteric* 2005 Jun; 8 (2): 136–45.
64. Cohen A, Denis C, Thomas JL. Treatment of perimenopausal women with 5mg/d of nomegestrol acetate for 20 days of the cycle. *Contracept Fertili Sex (Paris)* 1992; 20 (11): 1054–7.
65. Medical News Today. Pivotal phase IIIa trials for Organon's novel oral contraceptive, NOMAC/E2: complete recruitment [online]. Available from URL: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/71276.php> [Accessed 2010 Jan 14].
66. Schering-Plough. Efficacy and safety study of the combined oral contraceptive NOMAC-E2 compared to a COC containing DRSP/EE (292002) [COMPLETED] (P05722) [ClinicalTrials.gov identifier NCT00413062]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov> [Accessed 2010 Feb 5].
67. Schering-Plough. Effects on ovarian function of the combined oral contraceptive NOMAC-E2 compared to a COC containing DRSP/EE (292003) [COMPLETED] (P05723) [ClinicalTrials.gov identifier NCT00511433]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov> [Accessed 2010 Feb 5].