



ФГБУ «НЦАГиП
им. В.И. Кулакова»
Минздрава
развития России

Трансдермальная контрацепция: что мы знаем о ее возможностях? (обзор литературы)

Д. м. н., проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, д. м. н. Н.М. НАЗАРОВА,
д. м. н. Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, Е.В. ИВАНОВА, Р.А. САСУНОВА,
А.Б. ЛЕТУНОВСКАЯ

Благодаря достижениям фарминдустрии в настоящее время доступны для применения гормональные контрацептивы, различные по составу и путям введения (пероральный, внутриматочный, влагалищный, кожный).

Если с момента изобретения первой противозачаточной таблетки прошло уже более полувека, то история применения контрацептивных пластырей насчитывает одно десятилетие. В настоящем обзоре литературы рассматриваются факторы, приведшие к созданию метода трансдермальной контрацепции, прослеживается эволюция взглядов на эффективность и безопасность его применения, анализируются преимущества трансдермального способа контрацепции в сравнении с пероральным, обозначаются проблемы, требующие дальнейшего изучения.

В мире почти каждая третья женщина репродуктивного возраста отдает предпочтение гормональным методам предохранения от нежелательной беременности [1]. В связи с этим основным направлением репродуктивной медицины является создание гормональных контрацептивных (ГК) препаратов, обладающих высокой эффективностью, безопасностью, хорошей переносимостью, низким числом побочных реакций и оказывающих дополнительное лечебное действие на раз-

личные звенья репродуктивной системы [2].

Как известно, одной из наиболее эффективных и часто используемых форм контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Их применяют более 100 млн женщин во всем мире [3, 4]. Было проведено множество исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность пероральных контрацептивов. Результаты этих исследований позволили отнести КОК к «золотому стандарту» контроля

рождаемости. Однако полностью реализовать контрацептивный потенциал таблеток возможно лишь при условии строгого соблюдения правил их применения в соответствии с разработанной инструкцией (так называемое «идеальное» соблюдение режима) – только в этом случае КОК обладают практически 100%-ной надежностью. Теоретически неэффективность этого метода составляет 0,1 беременностей на 100 женщин (индекс Перля) в первый год применения [3, 5]. На практике же показатели неэффективности метода составляют 5 незапланированных беременностей на 100 женщин [3], что обусловлено, в первую очередь, нарушением режима приема [6, 7, 8]. Согласно результатам одного из исследований, частота ошибок при применении данного вида контрацепции в течение первого года составляет 8,7%, при увеличении продолжительности применения – снижается [9]. В исследовании, проведенном L. Potter и соавт., 50% женщин, применявших КОК, к 3-му циклу приема пропускали по 3 и больше таблеток из каждой упаковки, что повышало риск наступления беременности [10]. На основании



полученных результатов авторы пришли к заключению: эффективность контрацепции и правильное соблюдение режима ее применения тесно связаны с удовлетворенностью женщин выбранным методом предотвращения нежелательной беременности [6].

Детально изучаются вопросы системного воздействия гормональной контрацепции на организм, в частности, уже на протяжении многих лет исследуется влияние различных методов контрацепции на функцию печени. Известно, что мишенью эстрогенов и гестагенов является, прежде всего, гепатобилиарная система (ГБС) [11]. При пероральном применении лекарственных средств именно печень принимает на себя так называемый «первый удар», который принято называть эффектом первичного прохождения лекарственного средства через печень. Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывают прямого биологического воздействия на печень и подвергаются биотрансформации, после чего выводятся из организма [12]. Эстрогены и гестагены при пероральном применении подвергаются активному метаболизму в печени, затем поступают в систему кровообращения для реализации своей биологической активности, то есть пероральные ГК имеют высокий печеночный клиренс [11]. Сила активности этих препаратов зависит от биодоступности лекарственного вещества (количества лекарственного вещества, достигающего до места его действия в организме человека). Удаление лекарственного вещества из организма (пресистемная, печеночная элиминация) путем биотрансформации в печени может привести к существенному уменьшению биодоступности эстрогенов и гестагенов, входящих в гормональные контрацептивы, и снижению их контрацептивной эффективности. По данным некоторых источников, длительное неконтрольное применение КОК без учета противопоказаний может вызывать изменения функции печени (ухудшение исходно нормальных печеночных био-

химических показателей и проб) и способствовать формированию функциональных и структурных изменений ГБС [15]. Большинство исследователей склоняются к мнению, что использование парентеральных лекарственных средств оказывает меньшее влияние на активность печеночных ферментов. Вышеуказанные причины привели к разработке новых ГК, характеризующихся не только высокой эффективностью, пролонгированным эффектом, удобством применения, но и парентеральным путем введения в организм: внутриматочных средств, имплантатов, инъекций, пластырей [13]. Препараты, которые вводятся в организм женщины, минуя ЖКТ, не обладают эффектом первичного прохождения через печень, что уменьшает их гепатоцеллюлярное действие [11]. Так, трансдермальная контрацептивная система Евра позволяет избежать эффектов первичного прохождения через печень и потенциальных метаболических нарушений, которые отмечаются при введении оральных контрацептивов внутрь, а именно изменения уровней триглицеридов, размеров LDL-частиц и факторов коагуляции [14]. Трансдермальный путь введения лекарственного средства (ЛС) (сменный пластырь или гель) обеспечивает контролируемый и более постоянный, по сравнению с пероральными формами, уровень эстрогенов в крови. В плазме крови эстрогены связываются с белками, при этом натуральные эстрогены – преимущественно с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и транскортином. Ввиду своей липофильности свободные эстрогены быстро покидают плазму крови и распределяются по органам и тканям.

Накожный пластырь и внутривлагалищное кольцо, так же как и КОК, могут вызывать незначительное увеличение риска заболевания желчного пузыря и ухудшение состояния текущего заболевания. Однако, по результатам наблюдений, при применении данных методов, в отличие от КОК, происходит минимальное воздействие на функцию

печени у здоровых женщин, так как отсутствует эффект первичного метаболизма в печени.

По данным литературы, использование накожного пластыря не оказывает негативного влияния на углеводный обмен, липидный профиль, функциональную активность печени и показатели коагулограммы. Однако опыт использования парентеральных препаратов так невелик, что необходимо проведение дополнительных исследований [16].

Трансдермальный способ введения может уменьшить вероятность лекарственных взаимодействий и, следовательно, быть более безопасным для пациенток, чем применение оральных контрацептивов [17]. В систематическом обзоре М.Е. Paulen и соавт. (2010) не было установлено значимого изменения биохимических показателей при применении КОК и накожного пластыря у женщин, перенесших трансплантацию печени [18].

У женщин, применявших КОК или накожный пластырь, не было выявлено существенных изменений в биохимических параметрах крови после 18 месяцев использования каждой из групп [18].

Трансдермальные рилизинг-системы после внедрения в клиническую практику быстро завоевали популярность и нашли широкое применение в различных областях медицины. Впервые контрацептивные пластыри были зарегистрированы в США в 2002 г. Трансдермальная контрацептивная система Евра содержит 0,6 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 6,0 мг норэргестрмина (НГ). Пластырь площадью 20 см² состоит из трех слоев, через которые стероиды проникают через кожу в капилляры и затем в системный кровоток, таким образом избегается эффект первичного прохождения через печень [19]. Уровень НГ и ЭЭ в сыворотке достигает пика приблизительно через 48 ч после прикрепления пластыря и сохраняется постоянным в течение 7 дней, пока пластырь остается на коже [20, 21, 22].

В проведенном А.Р. Thurman и соавт. исследовании выявлено, что

пластырь оказывает действие на уровень андрогенов крови, сравнимое с действием КОК, содержащих норгестимат, что опосредованно свидетельствует о его лечебном эффекте при гиперандрогении [23]. Исследования *in vitro* показали, что норгестимат является мощным ингибитором 5-альфа-редуктазы, ответственной за преобразование тестостерона в дигидротестостерон [21, 24]. Кроме того, антиандрогенная активность прогестина была недавно подтверждена в исследовании *in vitro*, в котором показано, что активность норгестимата и норэргестромина составляет 50% от таковой ципротерона ацетата [25].

Одним из главных преимуществ трансдермального пластыря является способ его применения. Пластырь наклеивается 1 раз в неделю в течение 3 недель (21 день), в последующую – 4-ю – неделю пластырь не используется [21]. В течение 7-дневного периода использования пластырь равномерно выделяет в кровотоки ЭЭ и НГ без пиковых колебаний, присущих КОК [26]. Устойчивые концентрации гормонов достигаются через 48 ч.

Важно, что пластырь обладает меньшим количеством противопоказаний, чем пероральные контрацептивы. Серьезным преимуществом пластыря является возможность его использования у женщин с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у которых использование КОК признано нежелательным. Согласно инструкции по применению препарата и Медицинским критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения [27, 28], противопоказания к применению контрацептивных пластырей не отличаются от таковых для КОК, кроме 2 исключений. Во-первых, пластыри, в отличие от таблеток, противопоказаны при наличии заболеваний кожи, которые могут повлиять на скорость всасывания гормонов и обостряться при аппликации пластыря. Во-вторых, у женщин с массой тела, превышающей 90 кг, контрацептивная эффективность пластыря снижа-

ется, следовательно, риск наступления нежелательной беременности у таких женщин может быть повышен в сравнении с женщинами с меньшей массой тела. M. Zieman и соавт. показали, что у 3% пациенток с массой тела более 90 кг наступила беременность [29]. Некоторые женщины отмечают следующие побочные эффекты при применении пластыря: болезненное удаление, неэстетичность, ненадежность фиксации пластыря, раздражение кожи. Однако следует отметить, что количество жалоб на перечисленные явления и неприятные ощущения постепенно (в течение двух-трех месяцев) уменьшаются, хотя в ряде случаев они являются причиной отказа от дальнейшего использования препарата.

Согласно данным некоторых авторов, при применении пластыря гораздо реже, чем при использовании КОК, встречаются нарушения схемы применения: даже в случае задержки плановой смены пластыря на 2 дня в течение 2-й и 3-й недель применения сохраняется клиническая эффективность препарата и отсутствует необходимость в применении других средств контрацепции [30]. Пластырь наклеивают на различные области: нижнюю часть живота, плечо, ягодицу или верхнюю половину груди, исключая область молочных желез. Средние концентрации НГ и ЭЭ в сыворотке крови остаются в пределах нормативных значений в течение всех 7 дней, независимо от места прикрепления [31]. Следует учитывать, что всасывание препаратов при аппликации пластыря в нижней части живота приблизительно на 20% ниже, чем из других участков кожи, однако средняя сывороточная концентрация при этом все же находится в пределах нормы [32].

Нередко у женщин, желающих использовать данный метод контрацепции, возникают сомнения в отношении адгезивной способности пластыря. Однако, согласно данным нескольких клинических исследований, полное отклеивание фиксировалось лишь в 1,8% наблюдений, частичное – в 2,9% циклов.

При тестировании пластыря в разных условиях, например, во влажном климате [29], с участием женщин, интенсивно занимающихся спортом, а также в сауне, бассейне и вихревых ваннах, было установлено, что пластырь не отклеивается [33]. Обобщенный анализ исследований III фазы в рамках 3-этапного перекрестного исследования надежности пластыря при физических нагрузках (3349 женщин, 70 639 пластырей) показал, что надежность его адгезии была высокой и продемонстрирована во всех исследованиях [34]. Важно, что жара, влажность и физические нагрузки не влияли на свойства адгезии [34]. Результаты панъевропейского исследования EVRA Contrast (NRGEEP-CON-402), в котором изучалась оценка трансдермальной контрацепции пациентками, показали: без малого 90% респонденток сочли трансдермальную контрацепцию очень удобной или удобной, 96% высоко оценили возможность использования контрацепции 1 раз в неделю, 95% отметили, что пластырь в большей степени соответствует их стилю жизни, чем другие средства [35, 36]. Таким образом, суммируем преимущества контрацептивного пластыря [26]: еженедельное применение, непрерывное высвобождение стероидов по биологическому градиенту без ежедневных пиковых колебаний концентраций препарата, приемлемость для женщин с заболеваниями ЖКТ ввиду отсутствия эффекта первичного метаболизма и ферментативного расщепления в ЖКТ и печени [37, 38]. Результаты многоцентрового европейского исследования, в том числе с участием России, в котором изучались эффективность и приемлемость трансдермальной системы Евра у женщин репродуктивного возраста, выявили высокую контрацептивную эффективность и приемлемость данного метода контрацепции (индекс Перля 0,6) [19, 39]. Результаты многочисленных исследований показали, что клиническая эффективность контрацептивного пластыря для профилактики нежелательной беременности аналогич-



на таковой оральных контрацептивов, при этом пластырь обладает таким преимуществом, как возможность применения 1 раз в неделю [40, 41]. В обобщенном анализе 3 исследований III фазы (3319 женщин, 22 160 циклов терапии) было показано, что общая ежегодная вероятность наступления беременности составила 0,8%, а вероятность неэффективности контрацепции – 0,6% (различий по возрастным группам не выявлено) [42, 28].

Анализ данных исследовательских центров из Северной Америки (1785 женщин, 11 772 цикла применения) показал высокую степень комплаентности (так называемое «идеальное» применение) при применении контрацептивного пластыря. Частота циклов, в рамках которого наблюдалось «идеальное» соблюдение режима применения пластыря, в разных возрастных группах составляла от 88,1 до 91% и была значительно выше, чем при использовании пероральных контрацептивов ($p < 0,001$), особенно у женщин молодого возраста (87,8%) [43, 44, 45].

Были обобщены и опубликованы результаты 1 несравнительного и 2 сравнительных клинических исследований эффективности пластыря. Индекс Перля был оценен в 22 155 циклах применения пластыря и составил 0,8 [28]. В многоцентровом исследовании индекс Перля и индекс с поправкой на правильное и непрерывное использование составил 1,24 и 0,99 для пластыря и 2,18 и 1,25 – для КОК соответственно [40]. Частота неудач при неправильном применении составила 4,6% при использовании пластыря и 7,5% – при применении таблеток [44]. В исследованиях также была показана более высокая частота правильного применения пластырей по сравнению с КОК. Так, количество циклов, в которых правильно использовались пластыри, составило 88,7%, при приеме КОК – 79,2%. Наибольшее различие между частотой правильного применения пластырей и таблеток наблюдалось у женщин в возрасте 18–19 лет: среди них лишь 67,7% пациенток, применявших таблетки, сообщали,

ли, что принимали их ежедневно на протяжении 13 циклов, тогда как 87,7% пациенток использовали контрацептив в соответствии с инструкцией [44].

В систематическом Кокрановском обзоре приведены данные, свидетельствующие об эффективности, контроле цикла, комплаентности и безопасности контрацептивного пластыря и комбинированных оральных контрацептивов в сравнительном аспекте. Сделан вывод: препараты сравнения обладают эквивалентной эффективностью, при этом комплаентность при использовании пластырей была выше, чем при применении КОК [46].

В ряде исследований изучалось применение контрацептивных пластырей у подростков. M.L. Rubinstein и соавт. описали результаты 3-месячного исследования с участием 50 подростков: 87,1% пациенток, завершивших исследование, сообщили об удобстве применения метода, 77% планировали продолжить использование пластырей в дальнейшем. Результаты исследований в целом показали высокую эффективность метода, однако 35,7% девушек отметили полное или частичное отклеивание более 1 пластыря (что встречалось значительно чаще, чем у взрослых пользователей) [47]. S. Logsdon и соавт. провели ретроспективную оценку результатов применения пластыря у 62 подростков в течение 10 месяцев. Только 16,7% подростков прекратили использование пластыря. При этом наиболее частой причиной называлась стоимость препарата [48]. Z. Narel и соавт. провели опрос девушек-подростков, которые использовали пластырь более 6 месяцев. Все респонденты сообщили: во время использования пластыря у них был регулярный менструальный цикл. 92% опрошенных отметили, что они всегда вовремя наклеивали новый пластырь, а 91% девушек рекомендовали бы применение пластыря подругам. Почти 40% пациенток прекратили использование пластыря в связи с планированием беременности [35, 49].

Весьма важны данные о побочных эффектах метода трансдермальной

контрацепции. Интересно отметить, что в сравнительных клинических исследованиях применения трансдермального пластыря и оральных контрацептивов характер побочных эффектов был относительно сходным. В первые месяцы применения пластыря (в течение первых 2 циклов) 18,8% пациенток предъявляли жалобы на дискомфорт в области молочных желез, повышение аппетита, но лишь 1% женщин прекратили применение пластыря по этим причинам. Кожные реакции в месте аппликации наблюдались у 20,2% пациенток, но только у 2,6% привели к отказу от дальнейшего его применения. В группе пациенток, принимавших КОК, в отличие от пациенток, применявших пластырь, отмечались случаи дисменореи (13,3%) в первые дни 7-дневного перерыва. Частота межменструальных кровянистых выделений была выше у пациенток, применявших пластырь, на протяжении первых 2 циклов его использования, но позднее существенно не отличалась от показателей у женщин, применявших КОК [40]. В целом же данные сравнительных исследований не выявили статистически значимых различий в частоте нерегулярных кровянистых выделений у женщин, применявших пластырь и КОК [28, 50].

Влияние гормональных противозачаточных средств на массу тела является предметом дискуссий. Увеличение массы тела часто рассматривается в качестве одного из наиболее распространенных побочных эффектов применения комбинированных контрацептивов [50]. По результатам открытого многоцентрового клинического исследования, проведенного в Италии, через 6 месяцев после начала применения противозачаточного пластыря с ЭЭ и НГ не было обнаружено клинически значимых изменений массы тела. По мнению исследователей, минимальную прибавку массы тела (менее чем на 1 кг) можно объяснить адаптационной реакцией организма [51]. По данным B.M. Sibai и соавт., 25,2% из 3330 пациенток, применявших

трансдермальный пластырь, прекратили его использование до завершения 13-недельного исследования, в том числе 11,9% женщин – в связи с побочными эффектами [49]. Наиболее распространенным нежелательным явлением, приведшим к отмене пластыря (1,9%), была гиперемия в месте аппликации [49]. На момент завершения исследования средняя прибавка массы тела в группе трансдермальной контрацепции составила 0,3 кг [49].

Фактором, негативно повлиявшим на частоту назначений контрацептивных пластырей, стали публикации, в которых описывались случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при их применении. Однако в этих публикациях анализ причин случаев ВТЭ не был достаточно аргументированным. Тем не менее изложено их положение. Фармакокинетика контрацептивного пластыря отличается от фармакокинетики пероральных контрацептивов. Это связано с постоянным высвобождением гормонов из пластыря, в связи с чем 24-часовая концентрация эстрогенов в крови выше при использовании пластыря по сравнению с таковой при применении таблетированной формы препарата. Эстрогены могут вызывать повышение риска ВТЭ за счет изменения выработки факторов внешнего каскада свертывания крови и антитромбина III в печени. Авторы считают, что при применении оральных контрацептивов воздействие эстрогенов на печень более выражено по причине всасывания в кишечнике с последующим транспортом в печень; конъюгируются и экскретируются они через желчный пузырь непосредственно в кишечник, не попадая в кровеносное русло. При использовании же трансдермальных систем эстрогены накапливаются в основном в сыворотке крови и оказывают меньшее воздействие на печень.

По данным перекрестного исследования, в котором сравнивалось влияние накожного пластыря и таблеток на параметры гемостаза, не было обнаружено достоверных различий в изменении факторов свертывания крови, в том числе

антитромбина III, а также связанного и свободного протеина S [52]. В ряде исследований, и это важно, продемонстрировано, что частота случаев ВТЭ при применении пластыря значительно ниже, чем во время беременности [53, 54]. Безусловно, необходимо проведение крупномасштабных эпидемиологических исследований в этом направлении.

Чрезвычайно актуальным является изучение влияния ГК на сексуальную функцию. Так, в сравнительном исследовании R. Clarisa и соавт. (2008) изучена сексуальная функция у 500 женщин, впервые использовавших влагалищное кольцо и накожный пластырь. В целом величина общего индекса сексуальной функции (определялся с помощью опросника «Индекс женской сексуальной функции» (FSFI)) в группе женщин, использовавших влагалищное кольцо, была ниже, чем в группе женщин, использовавших пластырь.

Отдавая предпочтение тому или иному способу контрацепции, как правило, женщина предполагает использовать его до тех пор, пока не будет заинтересована в беременности. Ее закономерно волнует вопрос о скорости восстановления фертильности после отмены контрацепции. Особенно актуальным это является для женщин раннего репродуктивного возраста, еще не реализовавших свою репродуктивную функцию. После прекращения использования контрацептивного пластыря нормальное функционирование системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» быстро возобновляется и более чем у 90% женщин фертильность восстанавливается через 1–3 месяца после отмены [54].

Весьма важным представляется вопрос качества жизни (КЖ) женщин в процессе контрацепции. Проведенное исследование по изучению КЖ у женщин, использующих различные виды гормональных релизинг-систем, с применением анкеты SF-36 выявило повышение суммарных показателей КЖ у 89% женщин, использующих пластырь, что выражалось в улучшении пси-

хического, сексуального и физического здоровья [31].

Многие женщины во всем мире находят ежедневный прием таблеток затруднительным, некоторые пациентки ощущают дискомфорт при применении влагалищного кольца, внутриматочных средств или имплантатов. Для таких женщин трансдермальные пластыри являются средством выбора, предоставляя возможность индивидуальной ГК. Привлекательны основные преимущества этого метода – постоянное высвобождение стабильной дозы препарата и применение его 1 раз в неделю. В настоящее время проводятся исследования, направленные на разработку пластыря, содержащего только прогестин. Такой вид пластыря может обладать большей доступностью для большего числа женщин. Кандидатами на применение пластыря с прогестином могут стать женщины, имеющие противопоказания к применению эстрогенов: кормящие грудью, страдающие ожирением, гипертензией или сахарным диабетом, старшего возраста и курящие. Таким образом, среди безусловных достоинств трансдермальной системы можно выделить следующие:

- отсутствие суточных колебаний экскреции гормонов в процессе контрацепции;
- отсутствие эффекта первичного прохождения через печень и ЖКТ;
- неинвазивность метода (накожный);
- быстрое восстановление фертильности после отмены;
- низкая частота побочных реакций;
- удобство и простота применения;
- минимальное системное влияние.

Благодаря наличию этих преимуществ можно предположить, что трансдермальная контрацепция сможет занять достойное место в клинической практике. Вместе с тем, безусловно, требуются дальнейшие, углубленные исследования, касающиеся как теоретических, так и клинических аспектов этой сложной и практически важной проблемы. ☛