

ПОЧЕМУ НЕОБХОДИМО ПРИНИМАТЬ ВО ВНИМАНИЕ ВАГИНАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Nancy J. Alexander, Ph.D., Edward Baker, M.D., Ulrich Karck, M.D., Leslie Miller, M.D. et al.

(Адаптировано FERTILITY AND STERILITY® VOL. 82, NO. 1, JULY 2004)

Реферат

В публикации рассмотрены вопросы особенностей анатомии и физиологии влагалища, преимущества вагинального введения лекарственных средств и имеющиеся в настоящее время вагинальные системы для введения лекарственных средств.

Клиницисты часто применяют лекарственные средства для местного применения во влагалище, этот способ для системного введения лекарственных средств достаточно новый. Опыт с различными препаратами свидетельствует о том, что путь введения лекарств через влагалище является очень эффективным, в особенности для женского здоровья, поскольку он позволяет вводить более низкие дозы, создавать равновесные уровни лекарственных средств и требует менее частого введения, чем пероральный способ. При вагинальном введении лекарств всасывание не нарушается в результате желудочно-кишечных нарушений, отсутствует эффект первого прохождения через печень. Применение является безопасным. Знание анатомии, физиологии, гистологии и иммунологии влагалища должно позволить клиницистам убедить своих пациентов в преимуществах этого способа введения. Большее понимание и больший опыт клиницистов должен привести к увеличению использования и признанию этого способа в качестве пути введения лекарственных средств.

Безопасность и эффективность вагинального введения подтверждена.

Вагинальный способ введения лекарственных средств является допустимым и может быть даже предпочтительным способом введения для многих лекарственных средств, в особенности гормонов, а также для контрацепции или для эстрогеновой терапии в постменопаузальный период.

В настоящее время существует широкий выбор способов введения лекарственных средств в организм. Тра-

диционно наиболее часто используемым способом был пероральный – для достижения системных эффектов и местный для достижения местных эффектов. Также введение лекарственных средств может проводиться самим пациентом путем ингаляции, введения суппозиторий и, в некоторых случаях, инъекций. Другие способы введения лекарств были полезными, но ограниченными, поскольку проводиться должны были медицинскими работниками. К 1980-90 гг. внимание сместилось в сторону подкожного и внутриматочного способов введения, которые позволяли проводить однократную интервенцию медицинским работником для обеспечения поддерживающей терапии.

Пациентам были предложены также интраназальные и трансдермальные рецептуры, которые можно было вводить самостоятельно. В случае трансдермальных пластырей пациентам предоставлялась возможность вводить лекарственное средство для терапии в течение нескольких дней посредством однократного нанесения пластыря. Эти подходы являлись более приемлемыми по сравнению с пероральным введением, поскольку можно было избежать эффекта первого прохождения через печень. В настоящее время отмечается возрастающий интерес к вагинальному способу введения, который также позволяет избежать эффекта первого прохождения через печень.

Современная технология позволила создать вагинальные системы введения лекарств, которые обеспечивают оптимальные фармакокинетические характеристики. До 1918 года считалось, что влагалище является органом, который не способен системно всасывать лекарства. В 1918 году Macht сообщил о всасывании морфина, атропина и калия йодида после вагинального введения [1]. С тех пор множество соединений, включая натрия салицилат, хинина гидрохлорид и различные гормоны, включая инсулин, эстрогены, прогестогены, андрогены и простагландины, вводилось вагинально [2]. Некоторые лекарственные средства были разрешены для вагинального введения; несмотря на то, что большинство из них рекомендованы для лечения местных состояний, многие из них достигают уровней в сыворотке, которые достаточны для оказания системных эффектов. Другие соединения в настоящее время изучаются на предмет их введения через влагалище (таблица 1).

Кроме того, ряд лекарственных препаратов, разрешенных для перорального введения, применяются вагинально для лечения состояний не по показаниям. К ним

Таблица 1 Соединения, проходящие клиническое изучение для их введения через влагалище

Лекарственное средство	Исследуемое применение
Глиминокс гель [3]	Контрацепция, профилактика заболеваний, передаваемых половым путем
Тербуталин вагинальный гель [4]	Дисменорея, эндометриоз
Демеген гель [5]	Профилактика заболеваний, передаваемых половым путем
Внутривагинальное кольцо, высвобождающее лидокаин [6]	Цервикальная анестезия
Оксибутинин вагинальное кольцо [7]	Повышенная активность мочевого пузыря
Тенофовир вагинальный гель [8]	Профилактика вагинального распространения ВИЧ-инфекции
Вагинальный имплантат с антителами III-174 [9]	Профилактика и лечение инфекции, вызываемой herpes simplex вирусом 2

Таблица 2 Средства перорального применения, которые часто вводятся вагинально

Лекарственное средство	Показания для применения (пероральный способ)	Стимуляция родов, цервикальное созревание
Мизопростол	Предупреждение язв желудка, вызываемых нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, у пациентов с высоким риском осложнений в результате язвы желудка	[10], прерывание беременности [12]
Силденафил	Лечение нарушенной эрекции	Увеличения притока крови к матке при подготовке имплантации эмбриона [11]
Бромокриптин	Лечение гиперлактинемии	Лечение пролактиномы у пациентов с непереносимостью тошноты/рвоты побочных эффектов [13]
Индометацин	Лечение остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, острой боли в плече и острого подагрического артрита	Лечение преждевременных родов [14]
Оральные контрацептивные средства	Контрацепция	Устранение сниженного всасывания из-за рвоты [15]
Пероральная гормональная терапия	Вазомоторные симптомы, атрофия наружных половых органов и влагалища, профилактика остеопороза	Непереносимость перорального введения [16]

относится мизопростол для стимуляции родов [10] и силденафил для увеличения тока крови в матке для лечения бесплодия [11] (таблица 2). Преимущества вагинального способа включают возможность избежать эффекта первого прохождения через печень, что позволяет снизить дозу [17] и получить возможность применять лекарственные дозированные формы с контролируемым высвобождением. Кроме того, удобство схем длительного лекарственного лечения, которые в меньшей степени опираются на пользователя, может способствовать улучшению соблюдения пациентом режима лечения.

Хотя вагинальное введение лекарственных препаратов имеет много преимуществ, неправильное понимание и плохое знание анатомии и физиологии влагалища, в особенности среди пациентов, может привести к нежеланию применять вагинальное введение лекарственных препаратов. Путем рекомендаций и разъяснений пациентам клиницисты могут оказать помощь в становлении вагинального способа введения лекарственных препаратов как безопасного, эффективного и удобного способа, благодаря которому женщина сможет получить потенциальную пользу.

Для того чтобы решить, действительно ли вагинальный путь является идеальным способом введения лекарственных средств в организм человека, прежде всего необходимо определить требования, предъявляемые к идеальному методу хронического введения лекарств. Характеристики идеальной системы введения лекарственных средств в организм указаны в таблице 3. В данной статье перед обсуждением преимуществ вагинального введения лекарственных средств рассматривается анатомия и физиология влагалища и проводится анализ соответствия характеристик этого способа введения сформулированным требованиям. В заключение нами рассмотрены вагинальные системы введения лекарственных средств, имеющиеся в настоящее время.

Анатомия

Представление о том, что влагалище является прямой трубкой, направленной вверх в направлении крестцового мыса, является ошибочным. Большинство иллюстраций (как в материалах для пациентов, так и в клинических учебных материалах) являются неточными. Иллюстрации создают впечатление, что предметы, помещенные во влагалище, могут легко выпасть. Исторически сложилось, что знания анатомии человека получаются на основе препарирования трупов. Отмирание тканей и процесс балзамирования нарушают нормальное анатомическое расположение, в основном за счет потери поддержки эндотазовой фасцией и поднимающего мышечного комплекса промежности. Радиографическая кольпография [18, 19] показывает, что влагалище обычно представляет изогнутый орган с двумя четко различимыми частями: нижняя выпуклая часть и более широкая верхняя часть, расположенная почти в горизонтальной плоскости в положении «стоя». Угол между верхней и нижней осями составляет 130 градусов.

Средняя задняя длина влагалища составляет 8-12 см. Вид на поперечном разрезе показывает, что влагалище является спавшимся органом, передняя и задняя стенки которого соприкасаются друг с другом. При вхождении в таз влагалище проходит через две диафрагмы: мочеполовую диафрагму и диафрагму таза. Луковично-пещеристая мышца из мочеполовой диафрагмы и лобково-копчиковая мышца из диафрагмы таза действуют как сфинктеры в отношении входа во влагалище. Орган женщины детородного возраста имеет многочисленные складки, называемые гребнями. Они обеспечивают растяжимость, а также увеличивают площадь поверхности стенки влагалища [20].

Иннервация влагалища происходит из двух источников.

Периферическая иннервация, которая в основном иннервирует нижнюю четверть влагалища, делает ее высокочувствительной областью.

Вегетативная иннервация в основном иннервирует верхние три четверти влагалища. Вегетативные нервные

волокна реагируют на растяжение и в значительной степени не чувствительны к боли или температуре.

Кроме того, в верхней части влагалища имеется несколько чувствительных нервных волокон, делающих ее относительно нечувствительной областью. Вот почему женщины редко чувствуют какой-либо дискомфорт при использовании таких вагинальных продуктов, как тампоны, суппозитории или вагинальные кольца, и часто не задумываются о присутствии таких предметов во влагалище.

Сосудистое снабжение состоит из обширной сети артерий, охватывающих влагалище из многочисленных источников, включая маточную артерию, половую артерию и среднюю и нижнюю геморроидальные артерии. Венозная система также представляет собой комплекс венозных сосудов. Первичный венозный отток происходит через половые вены. Влагалищная, маточная, мочепузырная и прямосигмовидная вены обеспечивают отток из средней и верхней части влагалища в нижнюю полую вену, которая шунтирует портальную систему печени [20]. Из-за существования многочисленных сосудистых соединений между влагалищем и маткой была выдвинута гипотеза «эффекта первого прохождения через матку» при вагинальном введении гормонов [21].

Например, вагинально введенный прогестерон (Р) стимулирует нормальную секреторную трансформацию эндометрия даже при низких уровнях Р в сыворотке [22-24]. Высказано предположение, что прямой перенос Р в матку в основном обуславливает изменения эндометрия. Большое количество научных работ посвящено фармакокинетике и эффектам Р при вагинальном введении [22, 25]. Существует общепринятое мнение о том, что при вагинальном введении Р преимущественно распределяется в матке. В действительности, несколько групп исследователей продемонстрировало, что концентрации Р в эндометрии при вагинальном введении были выше, чем при внутримышечном введении [25, 26].

То же наблюдалось и в отношении Е2. Уровни Е2 в эндометрии были значимо выше при вагинальном введении, чем при пероральном той же дозы [27]. В настоящее время не имеется данных о концентрациях синтетических прогестогенов или этинила Е2 в эндометрии после вагинального введения.

Гистология

Гистология влагалища представлена четырьмя различными слоями. Несекреторный слоистый чешуйчатый эпителий образует самый поверхностный слой. Следующим слоем является собственно пластина, или оболочка, состоящая из коллагена и эластина, которая содержит богатую сеть сосудистых и лимфатических каналов. Третий, мышечный слой образуется волокнами гладких мышц, располагающихся по окружности и в продольном направлении. Последний слой состоит из альвеолярной соединительной ткани и большого сплетения кровеносных сосудов. Ткань влагалища не содержит жировых, железистых клеток или волосяных фолликулов. Секреты из стенки влагалища по природе являются трансудатом и образуются за счет переполнения кровью сосудистого сплетения, которое окружает влагалище [28].

Физиология

Влагалище выполняет функцию резервуара во время полового акта, является выходом для менструальной крови и каналом при рождении. Физиология влагалища изменяется с возрастом, с изменением гормонального статуса, при беременности и при изменениях рН, вызываемых рядом факторов, включающих сперму, менструацию, эстрогеновый статус и рост колоний микроорганизмов. Репродуктивные гормоны контролируют толщину вагинального эпителия, с утолщением эпителия под действием Е2 и в случае гипоестрогенизма, приводящем к атрофии.

Вагинальные жидкости образуются из ряда различных источников. Жидкость в основном является трансудатом из клеток влагалища и цервикальных клеток [29], но также содержит секреты наружных женских половых органов из сальных, потовых, бартолиновых, Skene желез; содержит цервикальную слизь, жидкости эндометрия и протоков яичников, микроорганизмы и продукты их метаболизма. Состав жидкостей подвержен циклическим изменениям, вызываемым гормональным влиянием [30] и состоянием возбуждения. Когда влагалище находится в своем сексуально невозбужденном состоянии, вагинальная жидкость в основном состоит из трансудата плазмы из стенки влагалища в сочетании с секретами из цервикальных и вестибулярных желез [31]. При сексуальном возбуждении, когда влагалище наливается кровью, местно высвобождаются вазоактивные белки, которые увеличивают расширение артериол и угнетают венозный отток [32]. Это увеличивает смазывание влагалища, степень которого должна варьировать между отдельными индивидуумами, в зависимости от гормональной среды и ситуативных факторов.

Защитные системы влагалища

Эпителий

Поскольку эпителий влагалища действует в качестве физической преграды (25-слойная толщина с наличием эстрогена) [33], слизь, выделяемая шейкой матки, вагинальные секреты и местная бактериальная флора также помогают защищать влагалище от инфекции. Чешуйчатый сквамозный эпителий постоянно слущивается, что затрудняет проникновение микроорганизмов или препятствует их доступу к основной мембране/капиллярному руслу.

Флора

Слущенные клетки имеют вторичное применение: являются источником внутриклеточного гликогена, который может превращаться в молочную кислоту под действием молочнокислых бактерий, которые растут около эпителия. Молочнокислые бактерии являются полезными для здорового состояния влагалища, поскольку они конкурируют с экзогенными микроорганизмами в отношении питательных веществ. Образование молочной кислоты и перекиси водорода (хотя не все штаммы образуют перекись водорода) способствует защитной роли молочнокислых бактерий. Перекись водорода токсична

по отношению к другим микроорганизмам, которые образуют мало или вообще не образуют ферментов, расщепляющих перекись (например, каталазу), что увеличивает распространенность *Lactobacillus* во влагалище. Таким образом, молочнокислые бактерии, образующие перекись водорода, регулируют рост другой флоры влагалища, делая окружающую среду менее гостеприимной для других микроорганизмов, например, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Streptococcus* группы В [31] и даже вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [34].

Отсутствие молочнокислых бактерий, образующих перекись водорода, в нормальной флоре влагалища может привести к возникновению бактериальных вагинозов в результате избыточного роста каталазаотрицательных микроорганизмов [35]. Известно, что эстрадиол стимулирует образование гликогена в эпителиальных клетках, что способствует присутствию *Lactobacillus*. Высокие уровни эстрогена во время беременности приводят к утолщению эпителия, к высоким уровням молочнокислых бактерий и к низкому рН. Низкие Е2 уровни у лиц, применявших медроксипрогестерона ацетат, были связаны со снижением количества колоний *Lactobacillus* во влагалище [33]. Антибиотики и некоторые заболевания (например, диабет) также могут нарушать среду влагалища, что приводит к симптоматическим кандидозам влагалища [36]. Вагинальные секреты содержат смесь аэробных и анаэробных бактерий, со средней концентрацией 10 миллионов/мл у здоровых женщин детородного возраста [37]. Количество и распространенность различных бактерий варьирует в зависимости от менструального цикла [38, 39]. За неделю перед менструацией число бактерий снижалось в 10-100 раз с последующим значительным увеличением количества бактерий с началом менструации [40].

Иммунные клетки

Лимфоотток из влагалища распределяется между правой и левой сторонами таза. Обычно из верхней трети влагалища лимфоотток проходит во внешние подвздошные лимфоузлы, из средней трети – в обычные и внутренние подвздошные лимфоузлы, и из нижней трети – в обычные подвздошные, поверхностные вагинальные и периректальные узлы [28].

Защитный иммунитет обеспечивается как клеточной, так и гуморальной системами. Можно обнаружить клетки Лангерганса вместе с дендритными окончаниями, обращенными в просвет вагинального эпителия, которые, по-видимому, служат в качестве защитников местной иммунной системы. Эти клетки могут пропускать антигены в дендритные клетки, которые мигрируют в лимфоузлы, где они активируют В и CD4+ Т-клетки. Активированные В-лимфоциты возвращаются в пространство под эпителием, где они становятся IgА-секретирующими клетками. IgА захватывается эпителиальными клетками и превращаются в димер перед высвобождением в просвет. Возможно, для последующих взаимодействий с дендритными клетками требуется первичный контакт лимфоцита с антигеном [41]. Слизь, образуемая шейкой матки, содержит IgG и IgM, а также IgА-антитела [42]. Антигенный стимул на эпителиальной поверхности происходит за счет интраэпителиальных Т-лимфоцитов, дендритных клеток и субэпителиальной популяции В-лимфоцитов,

которые местно синтезируют IgА.

Некоторые исследования показали, что длительное применение депот-медроксипрогестерона ацетата приводит к истощению вагинального эпителия и увеличению восприимчивости к ВИЧ-инфекции [43]. Исследования на животных свидетельствуют о том, что и другие инфекции, включая *Chlamydia trachomatis* [44] и простой герпес [45, 46], также могут обостряться в окружающей среде, в которой преобладает прогестоген. Недавнее исследование на человеке продемонстрировало, что изменения в концентрациях подтипов лейкоцитов варьировали в зависимости от того, вводили ли депот-медроксипрогестерона ацетат или левоноргестрел [47]. Исследования показали, что лечение эстрогеном делает обезьян полностью устойчивыми к симиан вирусу иммунодефицита (SIV), в то время как лечение прогестогеном делает их восприимчивыми [48]. Неясно, обусловлены ли полезные эффекты эстрогена его действием на целостность и толщину цервовагинального эпителия или недоступностью некоторых иммунных клеток. Ясно, что кислая среда во влагалище в результате присутствия эстрогена или экзогенных продуктов делает влагалище устойчивым к инфекции.

рН

Для здоровых женщин детородного возраста рН во влагалище обычно составляет 3,8-4,2 [28]; это естественная кислая среда поддерживается за счет образования молочной кислоты микрофлорой влагалища. рН влагалища изменяется в присутствии спермы, которая является слабощелочной (рН 7,0-8,0) [49]. Эффект происходит быстро (рН изменяется в течение секунд после семяизвержения) и длится в течение нескольких часов [50]. Женские гигиенические предметы и душ смывают различные вагинальные защиты и могут способствовать увеличению колоний бактерий или могут изменить рН влагалища, способствуя пролиферации патогенных бактерий и дрожжей [51]. Тампоны или любой поглощающий материал создают среду для размножения и роста бактерий.

Менструальная кровь, поглощаемая тампоном, защелачивает рН влагалища до уровней, при которых защитные молочнокислые бактерии не могут выжить. Для препарата, который должен находиться во влагалище в течение нескольких дней, недель или месяцев, минимально необходимо, чтобы он был изготовлен из материала, который не повреждает окружающую ткань, не оказывает отрицательного влияния на обычные иммунные функции и который не абсорбирует.

Преимущества введения вагинального кольца

Подобно некоторым другим, не пероральным методам введения лекарств, вагинальные системы (например, суппозитории, гели, вагинальные кольца) нацелены на обеспечение не только местного эффекта, но и за счет всасывания лекарственного средства на поддержание терапевтических уровней, сравнимых с уровнями, достигаемыми при традиционном пероральном способе введения [52]. Вагинальное введение позволяет применять схемы длительного лечения, более низкие суточные дозы и непрерывное высвобождение лекарственного средства.

Более продолжительные интервалы между введени-

ями доз обычно приветствуются пациентами как более удобная альтернатива суточному приему, и это может улучшить соблюдение пациентом режима лечения [52]. Имеется подтверждение того, что значительная часть пользователей оральных контрацептивов устает от ежедневного приема противозачаточных средств, в особенности в течение многих лет. Также показано, что с течением времени количество пропущенных противозачаточных таблеток увеличивается [53]. В настоящее время проводятся попытки разработать альтернативные гормональные системы введения, которые включают системы для инъекций, имплантаты и внутриматочные средства (IUDs). Наряду с этим недавно для контрацепции появился недельный трансдермальный пластырь и месячное вагинальное кольцо. Преимущество трансдермального пластыря и вагинального кольца по сравнению с имплантатами, ВМС и системой для инъекций состоит в том, что женщины контролируют свой метод. Это легко делает применение лекарственного средства более обратимым. Хотя противозачаточные лекарственные средства также контролируются пользователем и могут применяться вагинально, вагинальное кольцо обладает преимуществами – его не надо применять ежедневно, создаются постоянные уровни лекарственного средства в сыворотке.

Одним из больших преимуществ вагинального введения по сравнению с пероральным введением является то, что лекарственные средства не должны всасываться в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), к тому же отсутствует эффект первого прохождения через печень. Всасывание из ЖКТ может быть непредсказуемым и может быть нарушено рвотой, лекарственным взаимодействием или снижением кишечной емкости всасывания. Кроме того, просвет ЖКТ и печень являются местами выведения многих соединений [54]. Отсутствие эффекта первого прохождения через печень является преимуществом в случае соединений, которые в значительной степени подвергаются метаболизму в печени. Например, природные эстрогены при пероральном введении на 95% метаболизируются в печени. Потенциальные преимущества вагинального введения лекарственных средств по сравнению с пероральным введением включают применение более низкой дозы и более низкого системного воздействия плюс более низкая частота случаев побочных эффектов при достижении одинакового фармакодинамического эффекта.

Устранение колебаний, возникающих при ежедневном приеме, также может снизить частоту случаев возникновения побочных эффектов. Считается, что побочные эффекты являются наиболее важным фактором, который связан с прекращением приема оральных контрацептивов [55]. Снижение частоты случаев побочных эффектов должно увеличить приемлемость препарата и, следовательно, улучшить соблюдение пациентом режима лечения.

Трансдермальный пластырь также позволяет избежать суточных пиков и минимальных уровней гормонов в сыворотке, которые наблюдаются при приеме оральных контрацептивов; тем не менее необходима еженедельная смена пластыря делает фармакокинетические параметры менее стабильными, чем при непрерывном дозировании из влагилица (рисунок 1). В отличие от вагинальных колец трансдермальные пластыри вводят лекарственные

средства через ороговеющую поверхность, которая является препятствием, преодоление которого возможно при использовании соединений, увеличивающих проницаемость, обычно спирта [59]. Кроме того, введение гормонов посредством трансдермального пластыря может быть нарушено в результате ожирения кожи. В клинических испытаниях было установлено, что контрацептивный пластырь менее эффективен у тучных женщин, у которых с учетом вариабельности веса тела наблюдалось снижение уровней гормонов в сыворотке до 20% [60]. Неизвестно, связан ли этот эффект с трансдермальной системой введения лекарственного средства или относится к общему эффекту, наблюдаемому в популяции лиц с высоким весом тела, применяющих гормональную контрацепцию.

Вагинальное введение лекарственных средств также позволяет осуществлять и селективное местное терапевтическое введение, то есть в случае необходимости местное лекарственное воздействие, вызывая при этом незначительное изменение или вообще без изменения в воздействии на остальную часть тела [54]. Этот эффект является крайне важным для стероидов, вводимых вагинально при лечении урогенитальных атрофических жалоб.

Показано, что множество соединений, введенных вагинально, оказывает большие эффекты, чем при введении другими способами. Например, мизопропрост эффективно применяли для созревания шейки матки и стимуляции родов [61]. Показано, что мизопропрост при вагинальном введении более эффективен и оказывает меньше побочных эффектов, чем мизопропрост при пероральном введении. Другим примером является индометацин, применяемый для лечения преждевременных родов, который при вагинальном введении превосходит действие, оказываемое им при внутривагинальном и пероральном способах введения. Роды задерживались более чем на 7 дней у 78% женщин, получавших индометацин внутривагинально, по сравнению с 43% женщин, получавших ту же дозу ректально-перорально ($p=0,03$) [14]. Кроме того, интервал между началом лечения и родами составлял 26,5 дня относительно 12,6 дня соответственно ($P=0,007$). В целом, женщины из группы, получавшей лечение внутривагинально, имели статистически значимо лучшие результаты, что подтверждается увеличением веса при рождении (2,3 кг относительно 1,9 кг) ($P=0,001$), меньшей необходимостью искусственной вентиляции легких (1,4 дня относительно 5,3 дней) ($P=0,02$), снижением времени пребывания новорожденных в палатах интенсивной терапии новорожденных (3 дня относительно 9 дней) ($P=0,001$).

История разработки вагинального кольца

Для введения гормонов в однородных концентрациях и в течение более продолжительного времени были разработаны вагинальные кольца для введения гормонов для контрацепции или для гормональной терапии; они позволяют применять более низкие дозы и могут в течение всего времени контролироваться пользователем. Разработка началась в 1996 году, после того как было показано, что гормоны могут диффундировать с постоянными скоростями через трубки или твердые диски из материала Си-

ластик® (полисилоксан; Dow Corning, Midland, MI) [62]. С тех пор технология вагинальных колец достигла прогресса с созданием гибких полисилоксановых и затем из сополимера этиленвинилацетата (EVA) колец. Оба этих материала гибкие, инертные и не вызывают раздражения. В последние годы контрацептивные кольца интенсивно изучались для введения как только прогестогенов, так и в комбинации с эстрогеном [63, 64] (таблица 3). Проведена оценка колец для непротивопоказанного применения для введения эстрогена при проведении гормональной терапии в период менопаузы [65], а также изучались кольца с даназолом для лечения глубокого тазового эндометриоза [66].

Контрацептивные вагинальные кольца

Контрацептивные кольца не действуют в качестве физической преграды для спермы, а предупреждают беременность за счет гормональных механизмов, а также за счет угнетения овуляции или изменений в слизи, образуемой шейкой матки. Эти кольца, в отличие от цервикальных колпачков или диафрагм, не должны прикрепляться или одеваться на шейку матки. Кольцо просто вставляется во влагалище. Единственным требованием для правильного размещения является контакт с эпителием влагалища. Контрацептивные гормоны всасываются в системную циркуляцию через эпителий влагалища.

Первоначально вагинальное кольцо, разработанное для контрацепции, содержало только прогестоген, медроксипрогестерона ацетат [67]. Изучались и другие прогестогены, например, норэтиндрон и норгестрел [64], но, пожалуй, наиболее изученным было кольцо с левоноргестрелом, разработанное Всемирной организацией здравоохранения [68-70], и прогестерон-высвобождающее кольцо, разработанное Советом по вопросам населения [71-73]. Как и в случае большинства методов с приме-

нием только прогестогена, вагинальные кольца только с прогестогеном не полностью подавляют овуляцию и связаны с возникновением различных кровотечений [74, 75]. Частые проблемы, связанные с кровотечениями, плохо переносятся женщинами, которые ожидали регулярные менструальные циклы, что в ряде исследований приводило к высокой частоте прекращения применения кольца [69, 70]. Было показано, что прогестерон-высвобождающее кольцо Совета по вопросам населения является более эффективным и приемлемым для лактирующих женщин без вредных эффектов в отношении лактации, роста малыша или здоровья по сравнению с медной ВМС [71-73].

Результатом разработки контрацептивного кольца явились комбинированные кольца, поскольку эстрогеновый компонент действовал в отношении эндометрия и предупреждал возникновение кровотечений. Было разработано несколько типов колец, содержащих различные прогестогены и содержавшие либо E2, либо этинил E2 (таблица 4). Кольца, содержавшие норэтиндрона ацетат (NETA) в комбинации с этинил E2, продемонстрировали хорошую эффективность и хороший контроль цикла, но были связаны с высокой частотой случаев тошноты, в особенности при применении в течение первого цикла [83, 91, 92].

НоваРинг® (NuvaRing®, этоногестрел/этинил E2 вагинальное кольцо, «Organon Pharmaceuticals USA, Inc.») является единственным комбинированным контрацептивным вагинальным кольцом, представленным в настоящее время на рынке (в США, Бразилии и некоторых европейских странах). Разработка кольца НоваРинг® была начата с производства различных прототипов. Первым было многокамерное кольцо, состоявшее из двух трубок из материала Silastic – одна трубка, содержащая этоногестрел (ENG), и другая, содержащая этинил E2 (EE), которые были соединены двумя стеклянными пробками [93]. Стеклянные пробки предотвращали перемещение

Таблица 3 Вагинальные кольца, применяемые для контрацепции или для эстрогеновой терапии

Тип кольца	Тип гормона и доза в сутки или доза в кольце	Автор исследования и год публикации
Контрацептив; только прогестин	50, 100, 200 или 400 мг медроксипрогестерона ацетата/сутки	Mishell 1970 (76)
	50 или 200 мкг норэтиндрона	Landgren 1979 (77)
	50 мг норгестриенона/кольцо	Toivonen 1979 (78)
	20 мкг левоноргестрела	BO3 1990 (68)
	50, 75 или 100 мкг несторона/сутки	Brache 2001 (79)
	5 - 15 мг прогестерона/сутки	Diaz 1991 (80)
Контрацептив; комбинированный	700 мкг медроксипрогестерона ацетата и 200 мкг эстрадиола/сутки	Ahren 1983 (75)
	1,9 мегестрола ацетата и 200 мкг эстрадиола/сутки	Ahren 1983 (75)
	700 мкг норэтиндрона и 140 мкг эстрадиола/сутки	Victor 1984 (81)
	250-290 мкг левоноргестрела и 150-180 мкг эстрадиола/сутки	Sivin 1981 (82)
	1 мкг норэтиндрона ацетат и 20 мкг этинилэстрадиола/сутки	Weisberg 1999 (83)
	75, 100 или 150 мкг этоногестрела и 15 мкг этинилэстрадиола/сутки	Apter 1990 (84)
	120 мкг этоногестрела и 15 мкг этинилэстрадиола/сутки	Dieben 2002 (85)
Терапия эстрогеном	454 эстрогена/кольцо	Sipinen 1980 (86)
	5 мкг эстрадиола/сутки	Eriksen 1999 (87)
	50 мкг эстрадиола ацетата/сутки	Al-Azzawi 2003 (88)
Эстроген-прогестогеновая терапия	50 мг эстрадиола и 100 мкг левоноргестрела/кольцо	Farish 1989 (89)
	160 мкг эстрадиола и 10 или 20 мг прогестерона/сутки	Hamada 2003 (90)

гормонов из одной камеры в другую и позволяли независимо изменять высвобождение каждого гормона путем изменения толщины трубки (толщины мембраны) и/или длины каждой камеры, содержавшей гормон.

В исследованиях, посвященных изучению дозы, в которых проверялись дозы 15 мкг ЕЕ в комбинации с 75, 100 и 150 мкг ENG, была установлена зависимость доза-ответ между ENG и подавлением овуляции [84]. В исследовании был сделан вывод, что кольцо с суточной скоростью высвобождения между 100 и 150 мкг ENG и 15 мкг ЕЕ оказалось наиболее подходящим для целей контрацепции; на основании этого была установлена и в настоящее время используется суточная скорость высвобождения 120 мкг ENG и 15 мкг ЕЕ. Несмотря на то, что результаты с кольцом из материала Silastic были обнадеживающими, разработка кольца НоваРинг была переключена на разработку кольца с использованием EVA материала, после того как поставщик материала Silastic отозвал этот материал для использования у человека.

Кольцо НоваРинг высвобождает 120 мкг ENG и 15 мкг ЕЕ и применяется в течение 3 недель, после чего удаляется для возобновления кровотечения. Спустя 1 неделю вставляется новое кольцо. Диаметр кольца составляет 54 мм, на поперечном разрезе – 4 мм, который аналогичен по величине двум другим вагинальным кольцам, которые имеются в настоящее время на рынке, Estring® (вагинальное кольцо, содержащее Е2, «Pfizer, Morris Plains, NJ») и Femring® (вагинальное кольцо, содержащее Е2 ацетат, «Warner Chilcott, Morris Plains, NJ»). Однако НоваРинг тоньше, чем два других вагинальных кольца, имеющихся в настоящее время в США. Гибкость этих колец позволяет легко сжимать их и, следовательно, легко вставлять и вынимать пользователю. После того как кольцо вставлено, оно удобно располагается в верхней части влагалища и остается там до тех пор, пока не потребует его удаление.

Клинические испытания НоваРинг показали, что это кольцо обладает прекрасными фармакокинетическими характеристиками, является эффективным, так же как и оральные контрацептивы, и в значительной степени приемлемо для женщин [85, 94-99]. При необходимости НоваРинг можно применять с тампонами, презервативами и лекарственными средствами для вагинального применения (средства, разрушающие сперматозоиды и противогрибковые средства); исследования показали, что одновременное использование этих продуктов не снижает эффективности кольца [100-102].

Кольца для эстрогеновой терапии

Технология вагинальных колец была использована для введения Е2 при проведении эстрогеновой терапии у женщин в постменопаузальный период. Как и в случае контрацептивных колец, кольца для эстрогеновой терапии могут контролироваться непосредственно самой женщиной. Они требуют минимального внимания со стороны пользователя по сравнению с пероральными контрацептивными средствами и пластырями. Вагинальное введение Е2 позволяет более эффективно повышать уровень Е2 в сыворотке и эндометрии, чем пероральный способ введения [27]. Для лечения симптомов, возникающих в период менопаузы, изучалось несколько типов

колец. К ним относятся кольца с низкой дозой для местного введения эстрогена, кольца с высокой дозой как для местных, так и для системных эффектов, и кольца с более высокой дозой эстрогена, которые содержат также и прогестоген [65].

В настоящее время на рынке США имеется два кольца, высвобождающие эстроген, Estring и Femring кольца.

Кольцо Estring, изготовленное из силиконовых полимеров, содержит 2 мг Е2 и позволяет вводить 7,5 мкг Е2 в сутки. Оно имеет диаметр 55 мм, диаметр на поперечном срезе – 9 мм. Каждое кольцо используется в течение 3 месяцев. Кольцо Estring рекомендовано для лечения урогенитальных симптомов, связанных с постменопаузальной атрофией влагалища и нижних отделов мочевого тракта. Оно было показано также и для снижения рН во влагалище у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевого тракта (ИМТ) [87].

Частота случаев возникновения ИМТ возрастает с увеличением возраста после наступления менопаузы и, по-видимому, обусловлена потерей эстрогена и последующим снижением содержания гликогена в эпителии влагалища [103]. Этот эффект приводит к изменению флоры влагалища – замещению гликогензависимых молочнокислых бактерий на грамотрицательные бактерии, что создает потенциальный резервуар для ИМТ. Поэтому снижение рН свидетельствует об увеличении молочнокислых бактерий у женщин, получающих лечение с применением кольца Estring. Это снижение рН направлено на достижение полезного эффекта снижения рецидивов ИМТ. Показано, что кольцо Estring увеличивает созревание эпителиальных клеток влагалища и мочеиспускательного канала, которые также возможно снижают вероятность рецидивов ИМТ.

Кольцо Femring является вагинальным кольцом, содержащим Е2 ацетат и которое пользователем самостоятельно вставляется во влагалище один раз в 3 месяца. Эстрадиол ацетат после высвобождения из вагинального кольца быстро гидролизует до Е2. Кольцо Femring выпускается в двух дозировках и при равновесном состоянии вводит Е2 ацетат в дозе эквивалентной либо 0,05 мг или 0,10 мг Е2 в сутки в течение 3-месячного периода применения. Кольцо Femring изготовлено из силиконового эластомера и имеет внешний диаметр 56 мм и диаметр на поперечном срезе 7,6 мм. Обе дозы рекомендованы для лечения вазомоторных и вагинальных симптомов [88, 104]. Показано, что обе дозы статистически лучше, чем плацебо, для снятия умеренных или тяжелых вазомоторных симптомов [104]. У женщин с атрофией влагалища на основной линии обе дозы улучшали индекс созревания по сравнению с плацебо [104].

Местные эффекты вагинальных колец

Известно, что при применении тампонов и пессариев возможно повреждение вагинального эпителия. Первоначально существовала тенденция, чтобы вагинальные кольца были жесткими и содержали только прогестоген. Эти кольца иногда вызывали беспокойство относительно целостности влагалища в результате истончения вагинального эпителия и местного давления, оказываемого кольцами [105]. Последующие кольца становились

тоньше и более гибкими. Кольпоскопические исследования эффектов вагинальных колец на эпителий влагалища и шейки матки не выявили вредных эффектов [106, 107].

Вагинальные кольца и даже кольца, не содержащие лекарственного средства, связаны с увеличением вагинальной секреции, с приемом оральных контрацептивов или без него [108, 109]. У женщин перед наступлением менопаузы или в период менопаузы увеличение вагинальной влаги может оказаться желательным. В одном исследовании было высказано предположение, что повышенная секреция при применении колец является результатом слабого местного воспалительного эффекта [110]. Однако другие исследования не подтверждают это наблюдение и вместо этого делают предположение о том, что эстрогеновый эффект возможно является ответственным за повышение секреции [29]. Не выявлено, что применение колец изменяет флору влагалища по сравнению с основной линией или с приемом оральных контрацептивов, за исключением увеличения количества *Lactobacillus species* [110-112].

Приемлемость для пользователя

Для сравнения различных внутривагинальных эстрогеновых препаратов для лечения атрофии влагалища у женщин в период менопаузы Suckling et al. [113] подготовили обзор. Проанализировали данные девяти сравнительных исследований, в которых оценивалась приемлемость вагинальных эстрогеновых препаратов. Их результаты указывают на то, что женщинам нравились E2-высвобождающие вагинальные кольца за легкость их применения, удобство препарата и общее удовлетворение. При сравнении кольца с кремом существовали статистически значимые различия в приверженности лечению, приемлемости лечения, простоте применения и в отношении к системе введения, которые были в пользу кольца. При сравнении кольца с таблеткой приемлемость кольца была значимо выше.

Причинами, указанными женщинами, по которым они предпочитали кольцо пероральной комбинированной контрацепции, были следующие: эффективность, удобство и отсутствие необходимости принимать лекарственный препарат ежедневно [114]. В том же исследовании было установлено, что 62% женщинам, которые применяли NETA/EE кольцо в течение 6 месяцев, этот метод понравился намного больше, чем методы, которые они применяли ранее. 92% женщин могло рекомендовать кольцо кому-либо еще. В большом исследовании приемлемости для пользователя (n = 2322) 66% участников исследования на основной линии предпочитали оральные контрацептивы, но через три цикла применения кольца 81% предпочло кольцо НоваРинг как их контрацептивное средство выбора [99]. Общая оценка приемлемости была высокой; 96% и 97% женщин могли бы рекомендовать кольцо другим женщинам. Причины включали следующее: «отсутствие необходимости постоянно помнить что-то» (45%) и простота применения (27%).

Хотя многие женщины знают о преимуществах перорального дозирования и выражают желание иметь под рукой альтернативные схемы введения лекарственных средств, которые соответствуют их образу жизни и потребностям, неправильное представление о вагинальном

способе введения может привести к нежеланию некоторых женщин применять вагинальные лекарственные препараты. Вагинальный способ является достаточно новым и не так понятен женщинам, как другие пероральные способы, например, трансдермальный. Женщины могут быть обеспокоены тем, что кольцо «там потеряется». Медицинские работники должны помочь женщинам понять анатомию влагалища и облегчить процедуру установки и извлечения вагинального кольца.

Некоторые проявляют обеспокоенность тем, что они будут чувствовать кольцо. Эти опасения могут быть преодолены, если женщинам в смотровой комнате вставить кольцо для того, чтобы они осознали, что они не чувствуют его и что его легко вставлять и вынимать. В больших клинических испытаниях кольца НоваРинг с участием более 2000 женщин, 96% и 98% женщин посчитало, что кольцо легко вставлять и легко вынимать, соответственно, включая женщин, которые прекратили участие в исследовании [85]. Некоторые женщины спрашивают, будут ли их партнеры чувствовать кольцо. Исследования продемонстрировали, что большинство мужчин не чувствуют его, а те, кто чувствовал его, не придавали этому значения [85]. Некоторые женщины обеспокоены тем, что у них во влагалище в течение продолжительного периода времени должно что-то находиться, но их можно заверить в том, что кольцо было разработано именно для такого применения. Исследования также показали, что женщины, пользовавшиеся кольцом НоваРинг, удовлетворены этим методом и могут рекомендовать его другим женщинам [9].

Выводы

Данные, представленные в обзоре, поддерживают вагинальный способ введения как допустимый и даже как предпочтительный метод для введения лекарственных средств, в особенности гормонов, а также для контрацепции или для эстрогеновой терапии в постменопаузальный период. Безопасность и эффективность вагинального введения подтверждена в проведенных исследованиях в течение длительного времени. Лекарственные средства легко и быстро всасываются через эпителий влагалища в системный кровоток, при этом отсутствует жировая ткань или другие клеточные слои с метаболическими ферментами, которые препятствуют всасыванию, как это происходит при трансдермальном или при пероральном способах. Удастся избежать ЖКТ и эффекта первого прохождения через печень. Вагинальное введение позволяет осуществлять некаждодневное, низкое, непрерывное дозирование, которое приводит к созданию стабильных уровней гормонов, что в свою очередь, возможно, позволяет достичь более низкой частоты случаев побочных эффектов и улучшить приверженность пациента режиму лечения. Технология вагинальных колец позволяет сделать введение лекарственных средств легким и осторожным для пациентов, предоставляя им полный контроль над методом и его обратимостью. Клиницисты могут помочь пациентам понять эти преимущества и оказать поддержку.

Список литературы находится в редакции

Why should it necessary to take into consideration the vaginal insertion of medicaments?

Nancy J. Alexander, Ph.D., Edward Baker, M.D., Ulrich Karck, M.D., Leslie Miller, M.D.

The problems of the peculiarities of the anatomy and physiology of vagina, the advantages of vaginal insertion of medicaments and having in the present time vaginal system for insertion of medicaments are considered. Clinical physicians often use medicaments for vagina local using, this method of systemic medicament insertion is rather new. The trial with the different preparations justifies the vaginal way of insertion is very effective particularly for female health - it lets to use lower doses, create drug balanced

levels and demands less insertions than peroral method. In medicament vaginal insertion the absorption has not been changed in gastro-intestinal tract and without the first passage effect via liver. The method is safe. The knowledge of anatomy, physiology, histology and immunology of vagina should allow to physicians to convince the patients in the advantage of this insertion method. The understanding and skill experience of clinical physicians should lead to the wide using and recognition of this method as the way of medicament insertion. The safety and effectiveness of vaginal method of insertion have confirmed. The vaginal method of medicament insertion is permitted and can be preferable for many medicaments insertion, particularly hormones and contraception or estrogen therapy in postmenopausal period. Key words: vagina, anatomy, physiology, medicaments.