

**АМКАФАРМ ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГмбХ**  
Индуштриштрассе 10-12  
61191 Росбах  
Германия

**Клинико-фармакологическая экспертиза  
противозачаточных суппозиториев «ЛЕДИ»**

Разработка:  
УЛЬТРАМЕД  
22927 Гросхансдорф  
Германия

## ***Вагинальные суппозитории фирмы АМКАФАРМ: ЛЕДИ***

### **Клинически-фармакологическая экспертиза**

A.	Профиль продукта	2
B.	Клинико-фармакологическая экспертиза	4
<b>1.</b>	<b>Введение</b>	4
1.2	Постановка задачи	4
1.3	Критерии оценки	5
<b>2</b>	<b>Результаты исследования спермицидного действия</b>	6
2.1	Данные in vitro	6
2.2	Результаты посткоитального теста	7
2.3.	Результаты наблюдений за практическим применением	9
<b>3.</b>	<b>Действие против инфекций</b>	11
3.1.	Гонококковые и хламидиевые инфекции	11
3.2	Прочие инфекции	12
3.3	<b>Выводы:</b> действие против инфекционных заболеваний	13
<b>4.</b>	<b>Переносимость и безопасность</b>	14
4.1	Локальная переносимость	14
4.2	Влияние на физиологическую вагинальную флору	15
4.3	Исследования мутагенности и карциногенности	17
4.4	Последствия использования во время беременности	17
4.4.2	Мутагенность, тератогенность и эмбриотоксичность у человека	18
4.4.3	Мутагенность	17
4.4.4	Резюме по вопросам переносимости и безопасности	18
<b>5.</b>	<b>Выводы и заключение</b>	19

## А. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

### **Состав:**

Один суппозиторий содержит

Активный ингредиент:

- 120 мг р-п-нонилфеноксиполиэтиленгликоль (ноноксинол 9)

Вспомогательное вещество:

- 12 мг молочная кислота

Наполнитель:

- Макрогол<sup>1</sup> 1000,
- Макрогол 4000.

Вагинальные суппозитории ЛЕДИ были внесены в регистр тогдашнего Федерального министерства здравоохранения 8 ноября 1967 года под номером L683, 16 марта 1978 года к этому присоединились документы о «маркировке находящегося в продаже лекарственного средства». ЛЕДИ представляет собой противозачаточное средство внутривлагалищного применения со спермицидным действием. Согласно § 105 Закона о медицинских препаратах требуется разрешение на использование в качестве лекарственного средства.

Один вагинальный суппозиторий содержит 120 мг р-п-нонилфеноксиполиэтиленгликоля (далее называемого «Ноноксинол 9»), а также 12 мг молочной кислоты в качестве вспомогательного вещества. Наполнитель суппозитория состоит из Полэтиленгликоля 1000 и Полиэтиленгликоля 4000.

Количественное содержание ингредиентов обосновано тем, что при использовании суппозитория его содержимое смешается примерно с 2 мл вагинального секрета и 5 мл семенной жидкости. Таким образом концентрация 120 мг Ноноксинола в объеме 7 мл составляет величину 1,7%. И даже при большом объеме эякулята его концентрация не будет ниже 1%.

ЛЕДИ представляет собой контрацептив локального действия, используемый при необходимости.

Суппозиторий вводится во влагалище перед половым актом, где он быстро растворяется и образует пленку, которая равномерно распределяется по профилю вагинального эпителия и влагалищной части шейки матки. Активный ингредиент ноноксинол обладает спермацидным действием. Он иммобилизует проникшие сперматозоиды за несколько секунд. При правильном использовании «ЛЕДИ» обеспечивает хорошую защиту от зачатия, которую можно еще более усилить с помощью одновременного использования

---

<sup>1</sup> Полиэтиленоксид (ГФ XI) или полиэтиленгликоль (USP24). *Прим.переводчика*

презервативов. Так как основа суппозитория не содержит жира, они не оказывают отрицательного влияния на механическую прочность презервативов.

Доказанным можно считать защитный эффект против инфекций в частности, хламидий и гонококков, хотя в случае явной формы инфекции лечение ноноксинолом приносит успех лишь в исключительных случаях.

Различные исследования *in vitro* позволяют высказать предположение о возможной эффективности ноноксинола против ретровирусов. Первые клинические результаты, относящиеся к этой проблематике, противоречивы, тем не менее, обсуждается возможность вспомогательного использования суппозитория при профилактике ВИЧ-инфекции.

При нерегулярном использовании (время от времени) нормальная флора влагалища не претерпевает существенного или сколько-либо клинически значимого изменения. Не возникает также и повреждения эпителия. Молочная кислота, содержащаяся в вагинальных суппозиториях, ускоряет восстановление кислой среды влагалища, что стимулирует селективное восстановление физиологической, ацидофильной вагинальной флоры. Следует соблюдать осторожность при использовании суппозитория более одного раза в день, так как это может способствовать возникновению повреждений эпителия.

Имеется значительное число наблюдений в отношении случайного использования женщинами вагинальных суппозитория во время беременности, особенно на ранних ее стадиях. До настоящего времени эти данные не дают указаний на то, что суппозитории способствуют возникновению пороков развития или отрицательно влияют на беременность.

Общеизвестно, что поверхностно активные вещества обладают сперматоцидным действием. Благодаря очень быстрому эффекту даже при низких концентрациях и хорошей локальной переносимости ноноксинол используется уже много лет, как стандартный препарат для предохранения женщины методом барьерной химической контрацепции.

## В. КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

### 1. Введение

#### 1.1. Материалы и методы исследования

В основу настоящей экспертизы наряду с многочисленными публикациями о спермицидном и противoinфекционном действии ноноксинола, а также о его переносимости положены собственные исследования Производителя и/или прежнего владельца лицензии на контрацептив ЛЕДИ. К ним относятся исследования спермицидного эффекта *in vitro* путем наблюдения ультраструктуры сперматозоидов после их экспозиции с ноноксинолом, а также посткоитальный тест для исследования подвижности сперматозоидов *post cohabitationem*.

Мера надежности в повседневном применении суппозитория оценивалась с помощью величины индекса Пирла на основании результатов опроса наблюдаемых пациенток, проводимого врачами.

В рамках этих двух тестов на результаты применения суппозитория оценивалась также их общая переносимость. Кроме этого на эту тему имеются многочисленные, в том числе свежие публикации.

На основании имеющейся литературы проанализирована также возможность отрицательного действия ноноксинола на физиологическую флору влагалища.

#### 1.2. Постановка задачи

Предотвращение нежелательных беременностей играет важную роль в планировании совместной жизни, особенно для женщин. Оральные гормональные противозачаточные средства представляют собой практически 100-процентно надежный метод защиты от зачатия, однако, они не лишены ряда недостатков, связанных с необходимостью постоянного систематического применения. К ним относятся некоторые побочные эффекты и ряд противопоказаний, например, повышенный риск тромбоза, возраст, злоупотребление никотином, а также некоторые более редкие заболевания. Кроме того, у многих женщин через несколько лет применения наступает «усталость от таблеток», и женщины с невысокой частотой половых сношений часто отказываются от ежедневного приема.

Важнейшей альтернативой гормональной контрацепции являются локальные барьерные методы. При этом интравагинально используемые формы спермицидных веществ, т.е. свечи, суппозитории и используемые совместно с противозачаточными колпачками гели, отличаются от презервативов, прежде всего, тем, что женщина сама контролирует их применение.

#### 1.3. Критерии оценки

Спермицидное средство интравагинального действия должно обладать следующими свойствами:

- быстрое спермицидное действие действующего вещества
- быстрое растворение после введения
- быстрое начало действия
- выделение естественными путями в течение непродолжительного времени
- отсутствие эффектов раздражения кожи и слизистой оболочки.
- отсутствие клинически значимых влияний на уровень вагинальной рН и на физиологическую микрофлору.

Предметом прилагаемой клинической экспертизы являются надежности спермицидного действия *in vitro* и *in vivo*, противозачаточный эффект при практическом использовании и переносимость. В части, посвященной переносимости, приведены имеющиеся данные о местной переносимости и о действии Ноноксинола на популяцию *Lactobazillus*, кроме того, представлены все имеющиеся клинические данные о применении Ноноксинола или контрацептива ЛЕДИ.

В дополнительном разделе, посвященном эффективности, представлен современный уровень научных сведений о роли ноноксинола в профилактике инфекций, передаваемых половым путем.

## 2. Результаты исследования спермицидного действия

### 2.1 Данные in vitro

Неионногенное поверхностно-активное вещество ноноксинол 9 (p-нонилфеноксиполиэтиленгликоль<sup>2</sup>) уже несколько десятков лет известно как очень эффективное спермицидное средство. Один из первых методов изучения спермицидной способности описали Бейкер, Рансом и Тайнен в 1937 г<sup>1</sup>., а Харвей и Стакли<sup>2</sup> в 60-е годы с помощью этого метода исследовали спермицидную активность ряда поверхностно-активных соединений, в том числе неионных тензидов, синтезированных путем введения эфирных, оксильных или гидроксильных групп в липофильные молекулы углеводов с длинной или разветвленной цепочкой. Практически все такие соединения в исследованных концентрациях (от 0,03 до 0,5%) вызывали необратимые изменения сперматозоидов.

Более подробные исследования действия ноноксинола 9, который принадлежит к этому классу веществ, на свойства сперматозоидов опубликовали Шилл и Вольф в 1981<sup>3</sup>. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии им удалось наблюдать многочисленные феномены изменения ультраструктуры акросом, которые складываются в общую картину потери жизнеспособности. При концентрациях 1,25 или 0,05% или более наблюдались следующие явления:

- разрушение плазматических мембран
- исчезновения акросомного мембранного комплекса
- набухание ядерной мембраны, дефекты мембраны и расширенные подмембранные пространства
- деконденсация хроматина в различных стадиях
- структурное изменение биламинарной мембраны, а также
- разрушенные кристы, а также митохондрии, которые либо пусты, либо заполнены мелко гранулированным материалом.

Эффект был выражен даже при малых концентрациях и вероятно, что в этом исследовании минимальная спермицидная концентрация еще не была достигнута.

На фоне описанных повреждений мембраны, а также некоторых внутриклеточных структур спермицидное действие может считаться полностью доказанным.

Дальнейшие исследования подтвердили результаты Шилла и Вольфа. Вильборн с сотрудниками вместо трансмиссионной электронной микроскопии использовали метод сканирующей электронной микроскопии и обнаружили, что при концентрациях от 0,05% и выше ноноксинол вызывает в мембранах и акросомах сперматозоидов такие изменения, которые исключают нормальную подвижность и проникающую способность сперматозоидов<sup>4</sup>. Гаррисон и Чандлер в рамках исследования антиретровирусной активности различных веществ в клеточных структурах, показали, что ноноксинол в концентрации 268

---

<sup>2</sup> Другое название: Моно(пара-нонилфениловый) эфир полиэтиленгликоля.

мкг/мл (т.е. менее 0,03%) вызывает также и полную иммобилизацию сперматозоидов<sup>5</sup>.

В 1998 году Чентола<sup>6</sup> опубликовал результаты исследований зависимости доза-эффект для ноноксинола-9 с точки зрения подвижности сперматозоидов. При концентрациях 20-2000 мкг/мл (что соответствует 0,002 – 0,2%) ноноксинол-9 был в состоянии полностью иммобилизовывать сперматозоиды и разрушать акросомы или освобождать их содержимое, напротив, при концентрации 10 мкг/мл иммобилизация была неполной.

Таким образом, по данным этого исследования минимальная измеренная *in vitro* спермицидная концентрация ноноксинола составляет 20 мкг/мл или 0,002%.

## 2.2 Результаты посткоитального теста

По сравнению с контролируемыми условиями измерения спермицидной активности вещества или готового препарата в растворимой форме его практическое применение требует выполнения ряда условий:

- галеновая форма контрацептива должна быть подходящей для того, чтобы он быстро растворялся в вагинальной среде и равномерно распределялся по всему эпителию, в том числе эпителию верхней трети влагалища и влагалищной части шейки.
- в случае ноноксинола длины цепочек молекул действующего вещества должны иметь воспроизводимое распределение (см. фармакологическую экспертизу).
- Препарат должен сохранять достаточную концентрацию и эффективность и в присутствии вагинального секрета и спермы и должен оставаться во влагалище достаточное время для инактивации всех сперматозоидов.
- Кроме того, свечи или суппозитории должны быть изготовлены так, чтобы исключались ошибки при их применении.

Спермицидный эффект *in vitro* является неотъемлемой предпосылкой противозачаточного действия, однако оно может быть реализовано только при наличии подходящих потребительских качеств.

Определение спермицидного эффекта возможно с помощью посткоитального теста по Симсу-Хунеру, который основан на подсчете живых сперматозоидов во влагалище после полового акта. Применение этого теста для исследований фертильности пар, для которых он первоначально был разработан, вызывает некоторые сомнения, так как в отдельных случаях был поставлен диагноз бесплодие. Однако, ввиду отсутствия альтернатив, мы считаем этот тест обладающим достаточной предсказательной силой с точки зрения спермицидного эффекта. Для каждой пары этот тест проводится в одних и тех же условиях: один раз без использования спермицидного препарата, а другой раз с его использованием.



Тест проводился на 27 парах по одному разу с использованием ЛЕДИ и одному разу без него. В обоих случаях выдерживался одинаковый интервал между половым актом и исследованием<sup>7</sup>.

Спустя не более двух часов после полового акта с помощью платиновой петли или ватного тампона брали материал из цервикального канала, поверхности влажной части шейки и задней части свода матки и наносили на предметное стекло. Нативные препараты исследовались с помощью фазово-контрастного микроскопа. Ни в одной из проб, полученных после использования контрацептива ЛЕДИ, не удалось обнаружить живых, подвижных сперматозоидов. В пробах, которые были получены без использования противозачаточного средства, у всех женщин по меньшей мере в одной из проб обнаруживались подвижные сперматозоиды. Подробная сводка результатов приведена в Табл.1.

**Таблица 1: Посткоитальный тест по Симсу-Хунеру с использованием контрацептива ЛЕДИ и без него (с Н-9, без Н-9)**

	<i>Время после акта, мин</i>	<i>Пара №</i>		<i>Влагалищная часть шейки</i>		<i>Цервикальный канал</i>	
		Без Н-9	С Н-9	Без Н-9	С Н-9	Без Н-9	С Н-9
1	90	+	∅	∅	∅	0	∅
2	90	+	∅	+	∅	+	∅
3	90	+	∅	+	∅	+	∅
4	90	+	∅	+	∅	∅	0
5	120	+	∅	+	∅	∅	0
6	30	+	∅	+	∅	+	∅
7	30	+	∅	+	∅	∅	∅
8	120	+	∅	+	∅	+	0
9	20	+	∅	+	∅	+	∅
10	10	+	∅	+	∅	+	0
11	120	+	∅	0	∅	0	0
12	60	+	∅	+	0	+	0
13	45	+	∅	+	0	0	0
14	45/60	+	∅	∅	0	0	0
15	90	+	∅	∅	∅	0	0
16	60	+	∅	+	∅	+	0
17	60	+	∅	∅	∅	0	0
18	90	+	∅		0	+	0
19	120	+	∅	+	∅	∅	0
20	60	+	∅	+	∅	∅	0
21	45	+	∅	+	∅	∅	0
22	30	+	∅	+	∅	0	0
23	45	+	∅	∅	0	0	0
24	20/25	+	∅	+	∅	+	0
25	70	+	∅	+	∅	+	0
26	60	+	∅	+	∅	+	0
27	60	+	∅	+	∅	+	0

+ - обнаруживаются подвижные сперматозоиды

∅ - обнаруживаются мертвые сперматозоиды

0 – сперматозоиды не обнаруживаются

### 2.3. Результаты наблюдений за практическим применением

Получение достоверных данных о надежности защитного действия противозачаточного средства с помощью подсчета числа нежелательных беременностей, которое при пересчете на 100 женщино-лет или 1300 женщино-месяцев соответствует индексу Пирла и является мерой надежности контрацептива, для препарата, находящегося в свободной продаже, проблематично по ряду причин:

- Женщина, которая использует для предохранения свободно продающийся препарат, редко обсуждает этот вопрос с врачом. Поэтому врачу в этом случае труднее провести исследование, чем в случае препарата, выписываемого по рецепту.
- Контроль правильности применения практически исключен, это трудно сделать даже в ходе беседы – в отличие, например, от случая ежедневного приема таблеток.
- Объективные доказательства эффективности, которые позволяют верифицировать правильность применения, например, при использовании таблеток –сонографическое подтверждение отсутствия созревания фолликула – для спермицидного эффекта возможны только в течение короткого времени после полового акта.
- Что касается вопроса о том, использовались ли дополнительные методы предупреждения беременности, то и здесь исследователь оказывается полностью зависящим от готовности женщины к сотрудничеству.

Для контрацептива ЛЕДИ проводилось анкетирование использовавших его женщин<sup>8</sup>. В этом опросе участвовало 205 женщин, которые по их собственным словам использовали для предохранения только ЛЕДИ. Был собран материал в общей сложности по 9442 месяцам применения (календарным месяцам), за этот период три женщины сообщили о беременностях, возникших несмотря на использование ЛЕДИ. Если это число отнести к 9442 месяцам применения или к 787 женщино-годам, то получится частота беременностей (примерно соответствующая индексу Пирла), равная 0,38 беременностей на 100 женщино-лет.

### 2.4 Итоговое заключение об эффективности

Индекс Пирла представляет собой величину, которая достаточно хорошо характеризует надежность метода предохранения, но, однако, сопряжена с тем большими неопределенностями, чем менее контролируемо применение. При прописанной врачом гормональной контрацепции, частоту ошибок еще можно достаточно хорошо оценить, так как выписывание средства и констатация неудачи – т.е. беременности – обычно делаются одним человеком. Однако и здесь можно полагать, что заметная часть так называемых «отказов таблеток» связана с ошибками применения. Значительно более неопределенно складывается ситуация для временного предохранения барьерными методами местного действия, так как здесь возможны различные ошибки применения,

прежде всего, несвоевременное введение, недостаточно глубокое введение или неиспользование при повторном половом акте. Поэтому оценка эффективности должна опираться как на результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*, так и на опыт практического применения.

- Содержащееся в контрацептиве ЛЕДИ активное вещество ноноксинол в концентрациях 0,05% и, вероятно, даже меньших, ведет к полному уничтожению подвижности сперматозоидов.
- В посткоитальном тесте по Симсу-Хунеру ни у одной из 24 обследованных пар в своде влагалища, влагалищной части шейки или в цервикальном канале не было обнаружено живых сперматозоидов.
- Врачебные наблюдения выявили три беременности на 786 лет применения, что соответствует индексу Пирла 0,38.

На этом основании контрацептив ЛЕДИ можно считать надежной и эффективной защитой от беременности.

### **3. Действие против инфекций**

Поскольку действие ноноксинола связано с атакой на обращенную наружу липофильную компоненту клеточной мембраны, т.е. неспецифично, можно ожидать, что этот препарат будет вызывать разрушение и других форм клеток, находящихся в вагинальной среде. При этом существенным может быть, прежде всего, влияние на защитные лактобациллы, а также на проникшие во влагалище потенциально патогенные микроорганизмы.

Предметом дискуссий было антимикробное действие на типичных возбудителей вагинальных инфекций. Для двух, особенно широко распространенных возбудителей, получены результаты, которые позволяют предположить по меньшей мере наличие профилактического действия. По поводу влияния на заражение вирусом ВИЧ, которое тоже широко исследовалось, данные пока не допускают однозначной интерпретации. Описание действия на физиологическую вагинальную флору – лактобациллы – можно найти в разделе 4, посвященном переносимости.

#### **3.1. Гонококковые и хламидиевые инфекции**

Хламидии относятся к наиболее распространенным возбудителям генитальных инфекций; заболевание может протекать без внешних проявлений. Особенно у женщин, возникает риск распространения инфекции вверх по половым путям с целым рядом осложнений, включая бесплодие. Хламидии практически регулярно выступают в качестве спутников гонококковой инфекции. Большая часть заболеваний, однако, возникает независимо от гонореи.

Действие ноноксинола на хламидий изучалось в различных работах как *in vitro* так и *in vivo*. Келли с сотр. для четырех различных серотипов *in vitro* обнаружили заметное уменьшение числа гликогеносодержащих интрацитоплазматических включений, когда они действовали разбавлениями (от 1:100 до 1 : 800) двух распространенных вагинальных суппозиториях на

культуры лимфоцитов МакКоя, откуда они сделали вывод о выраженной эффективности против хламидий<sup>9</sup>. Бенес и МакКормак исследовали содержащий ноноксинол гель в культурах клеток печени крысы на эффективность против *Chlamydia trachomatis* и при концентрациях между 100 и 5000 мкг/мл ноноксинола (что соответствует 0,01-0,5%) также обнаружили измеримое подавление внутриклеточного захвата хламидий<sup>10</sup>.

Паттон и др. вводили самкам макак одновременно 45-й раствор ноноксинола и 5000 или 10000 единиц (IFU) *Chlamydia trachomatis* и обнаружили, что у четырех из шести обезьян, которые получили большую дозу микроорганизмов, ноноксинол предотвратил возникновение инфекции, не вызывая при этом заметных изменений вагинальной микрофлоры или раздражений эпителия<sup>11</sup>.

Клиническое исследование, посвященное вопросу о том, способно ли регулярное применение спермицидного средства с ноноксинолом служить профилактикой против заражения хламидиями и/или гонореей, провели Лув и др. При этом 818 женщин, которые лечились в клинике Бирмингема, штат Алабама, по поводу заболеваний, передающихся половым путем, и которые уже использовали другой надежный способ предотвращения беременности. В течение 6 месяцев они получали либо содержащее ноноксинол спермицидное средство, либо соответствующее плацебо. Хотя не все женщины использовали препараты регулярно, риск заражения в опытной группе оказался меньше: относительный риск гонококковой инфекции составил 0,75, а хламидиевой инфекции 0,79. Анализ тренда показал, что защитный эффект был сильнее выражен у тех женщин, которые заявили, что использовали свой препарат всегда или в почти всегда<sup>12</sup>.

### 3.2 Прочие инфекции

По поводу вагинального трихомоноза данных мало. Есть случайное наблюдение об успешном лечении ноноксинолом, однако ввиду высокой эффективности оральной терапии метронидазолом эти сведения не имеют клинического значения.

В прошедшие годы большое внимание уделялось возможной профилактической эффективности ноноксинола против половой передачи вируса ВИЧ. Результаты, однако, противоречивы. На основе новых данных, представленных на конгрессе по СПИДУ в Дурбане в июле 2000 года, была даже выдвинута гипотеза о том, что использование спермицидов с ноноксинолом может даже увеличивать риск инфекции<sup>13</sup>. Участницами этого проведенного двойным слепым методом исследования с использованием плацебо были африканские проститутки, т.е. группа с крайне высоким риском заражения. Более высокая частота заражения в опытной группе возможно была связана с отказом от использования рекомендовавшихся в рамках данного исследования презервативов. Кроме того, необходимое в этой группе использование ноноксинола по несколько раз в день, которое, как показывает опыт, повышает частоту возникновения повреждений эпителия и тем самым открывает ворота для возбудителей, может вносить свой вклад в более высокую частоту заражения при экспозиции.

Центр Контроля и Профилактики Заболеваний (CDC) опубликовал по этому поводу в августе 2000 года письмо «Дорогим коллегам», в котором, несмотря на оговорку, что наблюдаемый эффект может не иметь место при не частом применении, не рекомендуется предлагать содержащие ноноксинол спермициды в качестве профилактики против ВИЧ-инфекции<sup>14</sup>.

В проведенном в 1998 году мета-анализе профилактики заболеваний, передающихся половым путем, который рассматривал результаты опубликованных клинических исследований, исследований групп риска, исследований контрольных случаев и сравнительных исследований, авторы пришли к выводу, что содержащие ноноксинол спермициды обладают отчетливым защитным действием против хламидиевых и гонококковых инфекций. Напротив, данные о защите от ВИЧ-инфекции охарактеризованы как недостаточно обоснованные.

### 3.3 Выводы: действие против инфекционных заболеваний

Кажется очевидным, что цитотоксическое действие ноноксинола проявляется не только в инактивации сперматозоидов, но и в определенном бактерицидном или профилактическом эффекте.

Можно считать твердо установленным, что использование спермицидных средств, содержащих ноноксинол, уменьшает риск гонококковой или хламидиевой инфекции. Напротив, уровень сведений о вагинальном трихомонозе не позволяет сделать никаких надежных выводов.

Уменьшение риска заражения ВИЧ при использовании ноноксинола в сочетании с другими защитными мерами или без них нельзя считать доказанным.

В качестве ограничения можно упомянуть, что очень частое употребление (несколько раз в день) спермицидных средств в результате раздражения эпителия, а в отдельных случаях и нарушения физиологической флоры лактобациллуза, может препятствовать проявлению защитного эффекта (см. раздел 4, переносимость).

## 4. *Переносимость и безопасность*

Ноноксинол, используемый для изготовления ЛЕДИ, представляет собой относительно малую молекулу со средним молекулярным весом 617,0. Опыты на беременных крысах<sup>16</sup>, а также на крысах и кроликах<sup>17</sup> дают указания на трансвагинальное всасывание вещества. Эти результаты пока не удалось подтвердить на человеке. Тем не менее, FDA еще в 1995 году в заявлении Отдела здоровья и качества жизни человека исходила из того, что сертификаты на локальные спермициды на базе ноноксинола ***не требуют представления клинических данных и могут ссылаться на реферат «Консультативного Комитета» этой организации по поводу безопасности этого активного ингредиента***<sup>18</sup>.

Поэтому рассмотрение переносимости и безопасности противозачаточного средства ЛЕДИ ограничивается возможными локальными побочными эффектами, в частности, раздражениями или повреждениями эпителия, нарушениями вагинальной среды, мутагенными и карциногенными рисками, а также опытом использования ноноксинола при беременности и возможным влиянием на плод.

#### 4.1 Локальная переносимость

Содержащие ноноксинол препараты в отдельных случаях вызывают раздражения слизистой оболочки. Иногда могут возникать зуд и жжение, либо в связи с видимым раздражением, либо без всякой связи с морфологией.

Все описанные исследования говорят о том, что частота повреждений эпителия возрастает с увеличением дозы или частоты применений.

Из 14 женщин, которые две недели подряд четыре раза в день интравагинально вводили по 150 мг ноноксинол, у шести (43%) при последующем обследовании обнаружались трещины шейки матки и влагалища. Однако ни одна из пациенток не высказывала субъективных жалоб, которые поставили бы под сомнение продолжение исследования<sup>19</sup>.

Для определения возможной зависимости эпителиальных раздражений от дозы в общей сложности 35 женщин в рамках рандомизированного сравнительного исследования с контролем по плацебо в течение двух недель получали по суппозиторию с ноноксинолом раз в 2 дня, один раз в день, два раза в день или четыре раза в день, или же получали плацебо 4 раза в день. В начале исследования, спустя неделю и спустя две недели проводили кольпоскопию влагалища на наличие эритемы и трещин; одновременно женщин опрашивали на предмет субъективных жалоб, прежде всего жжения или зуда.

У женщин, которые получали испытываемый препарат ежедневно или два раза в день, процент повреждений эпителия был в 2,5 раза выше по сравнению с плацебо, а при использовании четыре раза в день – даже в пять раз. Напротив, у женщин, которые использовали содержащие ноноксинол суппозитории раз в два дня, изменения в вагинальном эпителии наблюдались не чаще, чем в группе, получавшей плацебо<sup>20</sup>.

В рамках исследования бактерицидного действия 100 мг ноноксинола при недельном ежедневном применении генитальные раздражения тоже наблюдались примерно вдвое чаще, чем в группе, получавшей плацебо<sup>21</sup>.

После однократного применения трех различных противозачаточных средств на основе ноноксинола (два геля, один суппозиторий, образующий пленку) в группах по 16 женщин каждая заметные кольпоскопические изменения и/или субъективные жалобы наблюдались в редких случаях<sup>22</sup>.

Напротив, для содержащего ноноксинол геля в контролируемом исследовании тройным слепым методом на женщинах-проститутках даже при многократном

суточном применении повреждения эпителия при кольпоскопическом исследовании отмечались не чаще, чем при использовании геля с плацебо (47 из 158 и 42 из 162 женщин, соответственно)<sup>23</sup>.

В рамках уже упоминавшегося посткоитального теста три из 24 женщин и один партнер-мужчина жаловались на легкое жжение и зуд в области половых органов. В случае одной пары, на которой планировался посткоитальный тест, неудобство было настолько сильным, что половой акт был прерван. В одном случае о неприятных ощущениях (жжение) сообщал партнер мужчины.

О побочных эффектах изготовителю сообщали только в очень редких единичных случаях. При этом во всех случаях речь шла о локальном жжении. Число сообщений, однако, не позволяет сделать никаких выводов о частоте подобных побочных эффектов: противозачаточные вагинальные свечи известны тем, что они вызывают локальные неприятные ощущения. В обычном случае этот побочный эффект ведет к тому, что пострадавшие терпят эти сопутствующие явления или переходят на другой метод предохранения, никому об этом не сообщая.

#### 4.2 Влияние на физиологическую вагинальную флору

Влагалище, как потенциальные ворота для эндогенных (*E. coli* и прочие кишечные микроорганизмы) и аллогенных патогенных микроорганизмов, защищено от инфекции, прежде всего, за счет заселенности различными штаммами бактерий, вырабатывающих молочную кислоту (*L. acidophilus*, *L. jensenii*, *L. casei*). Эти бактерии за счет превращения клеточного гликогена в молочную кислоту создают кислую среду и, тем самым, селективное преимущество для развития собственного вида. Возникающий во влагалище уровень pH около 4 не создает благоприятных условий для роста большинства патогенных микроорганизмов. Возможно, дополнительную роль играет подразделение лактобацилл на продуцентов пероксида и на такие штаммы, которые не способны к образованию пероксида ( $H_2O_2$ ), и вырабатываемый ими  $H_2O_2$  возможно играет собственную роль в защите от патогенных организмов.

Каждый половой акт из-за выделения щелочной семенной жидкости и механического контакта с внешним миром представляет собой определенную нагрузку для вагинальной среды, которая, однако, при физиологических условиях восстанавливается через несколько часов. Дальнейшего или стойкого повреждения флоры продуцентов молочной кислоты следует, по возможности, избегать.

Детальное исследование чувствительности различных штаммов лактобациллуса опубликовали в 1992 г. МакКроарти с сотр.<sup>24</sup>. Примерно две трети изолированных *ex vivo* и выращенных в культуре штаммов были чувствительны к ноноксинолу в концентрации 1% и меньше, в то время, как у остальной трети рост существенно не подавлялся даже под воздействием 25%-го ноноксинола. Чувствительными штаммами при этом были преимущественно те, которые вырабатывали  $H_2O_2$ , в то время как большинство резистентных штаммов не вырабатывали пероксида.

Более высокую чувствительность к нитрофурану у штаммов *Laktobazillus*, вырабатывающих перексид, по сравнению с не вырабатывающими обнаружили также Хутен и др.<sup>25</sup> в 1991 году. В этой работе они кроме того, получили указания на то, что уропатогенные микроорганизмы, например, *E. coli* под действием нитрофурана прочнее держатся на вагинальном эпителии.

В отличие от двух цитированных выше работ, которые описывают исследования на штаммах, культивируемых *in vitro*, в более новой работе вагинальная флора изучалась непосредственно *in vivo* до и после двухнедельного применения геля, содержащего нитрофуран. Результаты этого рандомизированного, двойного слепого, перекрестного исследования с контролем по плацебо не согласуются с данными, полученными *ex vivo*.

Оказалось, что у женщин, влагалища которых перед началом исследования были заселены преимущественно штаммами, вырабатывающими перексид. Нитрофуран способствовал дальнейшему заселению лактобациллами, и одновременно уменьшалась вероятность бактериального вагиноза. Напротив, если в начале исследования присутствовали только такие штаммы *Laktobazillus*, которые не способны вырабатывать перексид, нитрофуран вел к потере вагинальной флоры *Laktobazillus*<sup>26</sup>. Таким образом, здесь продуценты перексида очевидно оказались резистентными к нитрофурану, в то время как штаммы, не образующие перексида, были чувствительными. Возможно образующие перексид лактобациллы в вагинальной среде – например, из-за сцепления с эпителием – имеют иные свойства, по сравнению с теми же штаммами, культивируемыми *ex vivo*, что одновременно способствует резистентности к нитрофурану.

Таким образом, согласно современному уровню знаний существуют нитрофуран-чувствительные и нитрофуран-резистентные штаммы *Laktobazillus*. Поскольку у большинства женщин присутствует смешанная флора, в любом случае надо исходить из того, что только часть физиологической флоры Дедерлайна пострадает от нитрофурана, а часть сохранится и сможет восстановить исходное состояние. Впрочем, полученные в близких к натуральным условиям данные Ричардсона и др.<sup>27</sup> говорят против существенных с точки зрения клиники нарушений вагинальной флоры под действием нитрофурана.

### 4.3 Исследования мутагенности и канцерогенности

Опыты на клетках печени крысы не дали никаких намеков на мутагенный потенциал нитрофурана; не наблюдалось ни повышенной скорости репарации ДНК, ни мутаций в генном локусе HGPRT<sup>28</sup>. В той же публикации сообщается, что при введении нитрофурана не наблюдалось никаких изменений в мышечных зародышевых клетках.

Исследования *in vitro* на культурах клеток BALB/3T3 с трансформационным тестом при концентрациях нитрофурана до 10 мкг/мл при экспозиции в 48 часов или 13 дней не дали никаких указаний на то, что данное вещество вызывает



трансформацию клеток<sup>29</sup>. Авторы добавляют, что прежние данные о возможной карциногенности<sup>30</sup> следует приписать загрязнению вещества 1,4-диоксаном.

#### **4.4 Последствия использования во время беременности**

##### **4.4.1 Тератогенность в опытах на животных**

Самкам крыс вводили интравагинально дозу в 5 мг ноноксинола на 100 г живого веса: либо на 3 раза в день (преимплантационный период) либо на 7 раз в день (постимплантационный период) беременности. Затем с помощью механической закупорки экспозиция ноноксинола поддерживалась в течение от одного до 12 дней (до забоя животного). Чем дольше животные подвергались действию вещества, тем чаще наблюдались генитальные воспаления и/или полная или частичная ресорбция эмбриона. При выбранных условиях опыта ноноксинол, особенно при использовании до имплантации эмбриона, оказался эмбриоцидным агентом<sup>31</sup>.

При менее экстремальных условиях опыта были получены иные результаты.

После обработки беременных крыс ноноксинолом в форме крема в дозах 4 или 40 мг/кг/день на 6-15 день беременности по сравнению с контрольными крысами, получавшими только основу крема, в обеих группах (с разными дозами) не наблюдалось никаких изменений матки, влагалища или прочих изменений параметров, связанных с беременностью. Потомство обеих опытных групп по частоте встречаемости пороков развития органов и скелета, а также прочих признаков тератогенности не отличалось от двух контрольных групп<sup>32</sup>.

##### **4.4.2 Мутагенность, тератогенность и эмбриотоксичность у человека**

В рамках исследования контрацепции, проведенного Оксфордской Ассоциацией Планирования Семьи, среди 17032 участниц было зарегистрировано в общей сложности 7362 беременности. Среди этих беременностей 1552 были незапланированными, 5729 были запланированными, и в 81 случае речь шла о многоплодных беременностях. Среди детей матерей, употреблявших вагинальные противозачаточные средства, не было никакого повышения процента пороков развития или спонтанных аборт<sup>33</sup>.

Действуя в обратном направлении, Луик с сотрудниками<sup>34</sup> сравнили 1140 детей с определенными пороками развития (265 с синдромом Дауна, 396 с гипоспадией, 146 с пороками развития конечностей, 116 с неоплазмами, 215 с дефектами нервной трубки) с контрольной группой из 3442 детей с другими самыми разными пороками развития. Ни в одной из групп не выявилась повышенная экспозиция к вагинальным спермицидам ни в период около зачатия, ни в первые три месяца беременности, ни когда-либо ранее в жизни матери. Во всех случаях «odds ratio» было очень близко к 1,0 (от 0,7 до 1,3). Дифференциальный анализ по типам спермицидов тоже не выявил никакой подгруппы с повышенным тератогенным риском.

Авторы сделали вывод о том, что риск пяти перечисленных выше пороков развития не возрастает в связи с использованием какого-либо из имеющихся в продаже спермицидов.

#### 4.4.3 Мутагенность

С целью выявления возможного мутагенного эффекта спермицидов, результаты пренатальной диагностики хромосомных aberrаций анализировались с точки зрения предшествующего использования спермицидов<sup>35</sup>. У 13729 беременных, которые в связи с их персональными факторами риска подвергались пренатальной диагностике, в 154 случаях были обнаружены трисомии, из них в 98 случаях по 21-й хромосоме (синдром Дауна). Каждая женщина с пораженным плодом («случай») сравнивалась с четырьмя женщинами того же возраста из того же медицинского центра, у которых хромосомы плода были нормальными. При сравнении двух групп друг с другом на основе предварительно заполненных женщинами анкет о способах предохранения, оказалось, что не удается установить связи возникновения трисомии ни с использованием спермицидов в период зачатия, ни с моментом последнего использования спермицида, ни с длительностью применения, ни с использованием его в какой-либо конкретный момент времени. Это относится как к трисомии в целом, так и к трисомии только по 21-й хромосоме.

#### 4.4.4 Резюме по вопросам переносимости и безопасности

*Локальная переносимость* характеризуется иногда возникающими при применении ощущениями зуда и/или жжения. Эти жалобы неприятны и могут привести к смене метода предохранения, однако, с клинической точки зрения они не имеют значения.

Могут возникать видимые при кольпоскопии повреждения эпителия, однако, обычно это бывает только при использовании средства чаще, чем раз в день.

У некоторых женщин наблюдается *уменьшение числа лактобактерий*; возможно, что штаммы лактобациллула, вырабатывающие пероксид, имеют большую резистентность к ноноксинолу. Ни в одном исследовании не было обнаружено клинически значимого угнетения физиологической вагинальной флоры или повышенной подверженности инфекциям.

*Тератогенность.* В крайних условиях в опытах на животных, например, при пролонгированной за счет сшивания половых губ экспозиции очень высоким дозам, прежде всего при использовании до имплантации эмбриона проявляется эмбриотоксическое действие ноноксинола, которое может быть связано с одновременно наблюдающимися вызванными поверхностно-активными веществами разрушениями в матке, а затем в плаценте.

В опытах на животных с многократным суточным применением, но без продленной экспозиции, напротив, не было получено никаких данных об эмбриотоксическом или тератогенном потенциале ноноксинола.

*Наблюдения на людях* показали, что использование спермицидов в период близкий к зачатию не ведет к учащению спонтанных абортс или пороков развития. Установлено также, что матери детей или плодов с различными врожденными пороками развития и/или трисомией использовали спермициды не чаще, чем матери детей с нормальными хромосомами.

Ни в одном из документов об использовании у человека не проводится различий между ноноксинолом и другими спермицидами. Однако, на основе широкой распространенности спермицидов, содержащих ноноксинол, можно исходить из того, что накопленный опыт в преобладающей части относится к ноноксинолу. Поэтому, в целом, можно сделать вывод, при правильном использовании ноноксинола риск мутагенных или тератогенных эффектов исключен.

## **5. Выводы и заключение**

ЛЕДИ представляет собой локальное противозачаточное средство, которое в течение многих лет хорошо оправдывает себя в практическом применении. Его действующий компонент ноноксинол, не ионногенное поверхностноактивное вещество, ввиду быстрого проявления спермицидного эффекта и хорошей переносимости широко используется во всем мире для изготовления вагинальных противозачаточных суппозиторий локального действия. Содержащаяся в ЛЕДИ доза лежит в обычном диапазоне.

Большое число новейших публикаций подтверждает эффективность и переносимость ноноксинола и дает данные для обсуждения его возможного бактерицидного/ антивирусного действия.

Ноноксинол не вызывает клинически существенного подавления физиологической вагинальной флоры. Можно исключить возможность эмбриотоксических эффектов даже при случайном использовании в ранние стадии беременности.

На основе имеющихся данных и публикаций и с учетом обширного практического опыта противозачаточное средство ЛЕДИ можно рассматривать как эффективную и безопасную защиту от беременности.