



И.В. Лаврентьева

Свобода выбора и комфорт

Особенности трансдермального
введения гормонов

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
profmedia

2023

И.В. Лаврентьева

Свобода выбора и комфорт

Особенности трансдермального
введения гормонов

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Москва

StatusPraesens
— profmedia —

2023

УДК 618
ББК 57.1
Л13

Автор:

Лаврентьева Инна Вадимовна, канд. мед. наук, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Минздрава Свердловской области, доц. кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии педиатрического факультета Уральского государственного медицинского университета (Екатеринбург)

Л13 Свобода выбора и комфорт. Особенности трансдермального введения гормонов : Информационный бюллетень / И.В. Лаврентьева; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2023. — 16 с.

ISBN 978-5-907218-87-1

За последние два десятилетия трансдермальная доставка лекарств стала объектом пристального внимания разработчиков технологий и врачей-практиков. Чрескожный путь проникновения действующих веществ потенциально позволяет сочетать точность дозирования и простоту введения, присущие пероральным лекарственным формам, с доставкой терапевтического средства в плазму крови без вовлечения в метаболизм, как и при парентеральном назначении.

Чрескожный трансфер могут позволить себе далеко не все вещества — одна из самых важных задач при создании любого трансдермального препарата состоит в преодолении барьера рогового слоя для обеспечения диффузии лекарственного средства к кровеносным сосудам в дермальном слое. Успешно решая эти проблемы, трансдермальная комбинированная контрацептивная система стала одним из надёжных вариантов обеспечения защиты от нежеланной беременности.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

**УДК 618
ББК 57.1**

ISBN 978-5-907218-87-1

© Лаврентьева И.В., 2023
© ООО «Медиабюро Статус презентс», 2023

Одним из первых сторонников трансдермального введения лекарственных препаратов был знаменитый среднеазиатский врач Ибн Сина (Авиценна)¹. Предположение древнего целителя о том, что препараты, наносимые на кожу, не только оказывают **местное** действие, но и воздействуют на ткани непосредственно под ней, включая суставы (**региональные** эффекты), а также на отдалённые участки (системное влияние), в наши дни уже подтверждено. Одна из его рецептур предусматривала использование состава, похожего на пластырь, в котором серу смешивали со смолой и наносили на кожу с помощью листа бумаги, применяемого в качестве основы для удержания лекарства на месте. Этот продукт использовали для терапии ишиаса.

За последние два десятилетия трансдермальная доставка лекарств стала объектом пристального внимания разработчиков технологий и врачей-практиков. Это не удивительно, ведь чрескожный путь проникновения действующих веществ достаточно прост, **удобен** для самостоятельного применения пациентом, **неинвазивен** и позволяет чётко прогнозировать поступающую в организм дозу.

Вызывает интерес вот ещё какой процесс...

Пероральный способ введения лекарств, безусловно, обладает немалым числом положительных свойств, но не лишён и недостатков²⁻⁴. Так, **биодоступность** лекарства *per os* выраженно варьирует в зависимости от их первичного метаболизма, а также от ряда физиологических барьеров⁵.

Преодолеть эти барьеры возможно с помощью парентерального метода, но его использование предусматривает наличие специального оборудования и квалифицированного персонала, соблюдения мер асептики и антисептики⁶. В свою очередь трансдермальный метод доставки препаратов можно рассматривать как безопасный и хорошо переносимый. Он потенциально позволяет сочетать точность дозирования и простоту введения, присущие пероральным лекарственным формам, с доставкой терапевтического средства в плазму крови без вовлечения в метаболизм, как и при парентеральном назначении.

В целом применение трансдермального метода даёт клиницисту и пользователю ряд **неоспоримых плюсов**⁷.

- Обеспечивает непрерывное поступление препарата через кожу, что поддерживает его постоянный уровень в плазме крови и «сглаживает» пики и спады, которые наблюдаются при пероральном введении.
- Позволяет избежать потерь биодоступности из-за метаболизма при первом прохождении через печень и ферментативной деградации в желудочно-кишечном тракте, нередко сопутствующих пероральному приёму препарата. Такие условия дают возможность использовать малые дозы лекарственного вещества для достижения клинического эффекта.
- Непрерывное введение препарата может уменьшить системные побочные эффекты, особенно связанные с высокой концентрацией лекарства в плазме.
- Многодневное дозирование, ставшее возможным благодаря длительной доставке препаратов с коротким периодом полувыведения, повышает комплаентность пациентки.

Несмотря на многочисленные достоинства, чрескожный трансфер могут позволить себе далеко **не все** вещества. Препарат-кандидат в идеале должен иметь молекулярную массу менее 500 Да с умеренной липофильностью, чтобы свободно проходить через кожу, тогда как гидрофильным и высокомолекулярным лекарственным средствам, таким как пептиды, часто препятствует **барьер рогового слоя**. Собственно, именно для защиты от вредных внешних воздействий этот кожный слой толщиной 10–30 мкм и существует. Он плотен и непроницаем для молекул лекарств благодаря 10–15 слоям роговых чешуек, липидному матриксу, корнеодесмосомам и плотным структурным соединениям⁸. Именно поэтому одна из самых важных задач при **создании** любого трансдермального препарата состоит в **преодолении бастиона** рогового слоя для обеспечения диффузии лекарственного средства к кровеносным сосудам в дермальном слое.

Современные трансдермальные препараты — широкая линейка средств для различных направлений медицины. Этот сегмент стремительно **набирает популярность**, демонстрируя устойчивый рост на мировом рынке^{9,10}. Акушерство и гинекология — не исключение: это препараты для терапии менопаузальных расстройств¹¹ и профилактики преждевременных родов¹², для оптимизации программ вспомогательных репродуктивных технологий¹³ и, конечно, средства контрацепции¹⁴.

Управлять, избегая ошибок

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — глобальный лидер по частоте использования среди различных форм обратимой контрацепции, опережающий даже барьерный метод¹⁵. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность при условии **правильного** применения, отступление от инструкции практически всегда ассоциировано со снижением результативности контрацепции. Значение человеческого фактора в обеспечении комплаентности при ежедневном приёме любого лекарственного средства огромно, и это более чем справедливо и в отношении КОК.

Причин, по которым женщина **может пропустить приём** таблетки, более чем достаточно: тут и простая забывчивость, и несерьёзность отношения к средству, и недомогание, и высокая нагрузка на работе, и... даже оставленная дома впопыхах сумочка с заветной упаковкой¹⁶. Специалисты из Канады в своём исследовании с участием 124 женщин показали, как влияет **ошибка дозирования** на размер

Сказка чрескожных странствий

Трансдермальное введение лекарственных средств снискало всеобщее признание как действенный метод терапии далеко не сразу — XIX век можно охарактеризовать как эпоху его отрицания. В частности, в 1877 году в своей успешно защищённой докторской диссертации немецкий врач Рихард Флейшер (Richard Fleischer) объявил интактную человеческую кожу совершенно непроницаемой для любых веществ¹⁷. Это воззрение находилось «в мейнстриме» тогдашней медицинской

мысли — так, германская фармакопея 1883 года содержала всего 11 статей про пластыри, одним из которых был новейший (зарегистрированный лишь за год до того!) и хорошо известный российскому читателю лейкопластырь (Leukoplast)¹⁸. Конечно, никаких лекарственных препаратов он не содержал...

Тем не менее отрицание самой возможности химических веществ проникать сквозь кожу просуществовало недолго. Если старинные трактаты и нечёткие описания отдельных клинических случаев (и экспериментов отважных химиков) ещё можно было отвергнуть, то частые жалобы **сотрудников оборонной промышленности**, работающих со взрывчатыми веществами, на **сильные головные боли** проигнорировать на рубеже XIX—XX веков оказалось невозможным^{19,20}.

Объяснить все эпизоды цефалгии вдыханием токсичных продуктов оказалось невозможно — симптомы возникали даже при контакте лишь с рабочей одеждой. Виновником послужил основной компонент динамита — и исследователи заговорили о «**нитроглицериновой голове**»²¹. В 1904 году немецкий терапевт Альфред Швенкенбехер (Alfred Schwenkenbecher) показал, что **жирорастворимые вещества**, к которым принадлежит нитроглицерин, всё-таки способны пересекать дермальный барьер²². Именно так начался путь этого эффективного вазодилататора из сферы взрывотехники к компоненту ТТС, используемому в настоящее время для борьбы со стенокардией²³ и даже преждевременными родами¹² (по второму из показаний препарат в Российской Федерации не зарегистрирован).

Тем не менее «пальма первенства» в целенаправленном, охарактеризованном количественно использовании трансдермального препарата для терапии системных заболеваний принадлежит **акушерам-гинекологам**. В 1942 году создатель первого теста на беременность Бернхард Цондек (Bernhard Zondek), изгнанный из Германии в Палестину, столкнулся с необходимостью обеспечить лечение **мочеполовых инфекций** на почти оторванной от снабжения медикаментами территории — поставляемые в обход оккупированной Европы лекарства шли прежде всего на нужды британской армии в Египте. Изобретательный Цондек удачно использовал содержащийся в антисептических средствах **гезинфектант** хлороксиленол в качестве активного вещества разработанной им мази на ланолиновой основе²⁴.

Прошли десятилетия, и в XXI веке **трансдермальный путь** введения лекарственных средств стал неотъемлемой частью современных технологий доставки препаратов в организм человека²⁵. С его помощью специалисты стали ближе к реализации теоретического идеала — метода, обеспечивающего сходную с таковой при парентеральном введении биодоступность при столь же удобных для пациента условиях, как и при пероральном приёме таблетированных лекарственных форм. Чрескожный путь **лёгок для использования** и позволяет избежать некоторых проблем с биодоступностью, возможных при поступлении активного вещества через желудочно-кишечный тракт. Тем не менее кожа служит барьером для многих классов веществ — и специалисты продолжают совершенствовать возможности повысить проницаемость самого большого органа человека^{26–30}.

фолликулов и частоту овуляции в условиях применения КОК и трансдермального контрацептивного пластыря³¹. Все пациентки были разделены на три группы: две из них использовали пластырь с норэргестромином и этинилэстрадиолом («Евра»), а третья — один из трёх КОК.

Правильное дозирование происходило в первом—третьем и пятом циклах, а во время четвёртого цикла были запланированы ошибки: пациентки из первой группы носили один пластырь в течение 10 дней подряд; для пациенток из второй и третьей групп за 7 днями приёма средств последовали 3 дня без лекарств. В результате удалось выяснить, что после отклонения от инструкции в группах, использующих пластырь, диаметр фолликулов оказался меньше, чем в группе различных КОК: в среднем 7 и 11,8—17,1 мм соответственно.

Вопрос контроля менструального цикла на фоне контрацепции — один из самых важных в клинической практике. Рандомизированное исследование с участием 1417 женщин 18—45 лет позволило охарактеризовать этот параметр³². Пациенток распределили на две группы: 812 применяли трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) с норэргестромином и этинилэстрадиолом, а 605 — КОК с этинилэстрадиолом и ЛНГ. По параметру частоты прорывных кровотечений статистически значимых различий между группами не было. Аменорея имела место у 0,1% пользовательниц пластыря и у 0,2% использующих КОК. Пропорции циклов, в которых наблюдали полное соответствие режиму применения средства, составили 88,7 и 79,2% соответственно.

Кроме того, на фоне применения ТТС не было отмечено клинически значимых изменений лабораторных параметров или результатов физикального и гинекологического исследования, хотя концентрация общего холестерина увеличилась от исходного уровня до окончания терапии в среднем на 0,41 и 0,21 ммоль/л соответственно. Уровни триглицеридов повышались сильнее в группе, использовавшей ТТС (0,11 ммоль/л), чем при приёме КОК (0,01 ммоль/л). В обеих группах лечения средняя масса тела увеличилась от исходного уровня до конца терапии (шесть или 13 циклов) на 0,41 кг, что не превышает обычных значений колебания веса на фоне гормональной контрацепции. Стоит отметить, что норэргестромин обладает низкой андрогенной активностью³³.

И для спорта, и на чилле

Одна из примет нашего времени — скорость: мы стремимся всё успеть, везде преуспеть. Однако столь непростые условия определяют колоссальную нагрузку на женский организм. В недавно опубликованном обзоре с говорящим названием «О стрессе быть женщиной» автор отмечает, что именно у «слабого пола» преобладает подавление типичного роста и падение уровня кортизола в ответ на стресс³⁴.

Сам стресс имеет как биологические основы, так и социальные. В июне 2023 года большая международная группа учёных публикует отчёт о наблюдениях за 955 пациентами 32—45 лет, продемонстрировавшем, что люди с высоким уровнем восприятия негатива, многочисленными неблагоприятными переживаниями в детстве, значительным количеством неблагоприятных жизненных событий или посттравматическим стрессовым расстройством старели на дополнительные 2,4; 1,1; 1,4 и 1,4 мес в год соответственно³⁵. К сожалению, не на все триггеры

Досье на первую

«Евра» — первая трансдермальная комбинированная контрацептивная система, представляющая собой тонкий гладкий пластырь бежевого цвета размером 51×51 мм, содержащий 600 мкг этинилэстрадиола и 6 мг норэргестромина³⁶. Норэргестромин — высокоселективный гестаген, биологически активный метаболит норгестимата, обладающий высокой гестагенной активностью. В гормональном тандеме он отвечает за подавление овуляции, повышение вязкости цервикальной слизи и, соответственно, затрудняет проникновение сперматозоидов в матку. Сама комбинация в целом обеспечивает контрацептивное действие, ежедневно равномерно высвобождая в кровотоки 203 мкг норэргестромина и 33,9 мкг этинилэстрадиола.

Пластырь «Евра» состоит из трёх слоёв.

- Верхний (удаляемый) — защищает клейкий слой, содержащий действующие вещества; его удаляют перед применением.
- Средний (лекарственный) — содержит гормоны, обеспечивающие контрацептивное действие.
- Нижний (защитный) — защищает средний слой от воздействия окружающей среды.

Подавление овуляции на фоне применения пластыря сравнимо по эффективности с таковым при использовании таблетированных препаратов³⁷, а индекс Перля составляет 0,9.

В клинической практике важно, что система трансдермальной контрацепции поддерживает относительно стабильные концентрации стероидов в сыворотке крови без пиков и спадов, характерных для КОК.

Режим дозирования ТТС аналогичен таковому большинства КОК: 21 день активного влияния гормонов, затем перерыв 7 дней. Однако пластырь наносят всего 1 раз в неделю в течение 3 нед подряд, после чего следует 1 нед без пластыря.

Важно добиться плотного прикрепления пластыря к коже и ежедневно проверять его состояние: даже частичное отсоединение может повлиять на концентрацию активных действующих веществ в крови и, соответственно, снизить контрацептивную эффективность средства.

психологического дискомфорта можно повлиять, но помочь женщине благополучно с максимальной сохранностью физического и ментального здоровья реализовать свою репродуктивную функцию в желанное время можно и крайне необходимо.

Жизнь современного человека была бы крайне удручающей без возможности чередовать практически изматывающую физическую нагрузку «гонку на выживание» с отдыхом. По счастью, возможности отдохнуть у россиян есть. И подтверждением тому — результаты опроса ВЦИОМ, проведённого накануне сезона 2023 года: 33% были намерены взять **отпуск летом**, 53% планировали выезды на природу, 31% — на Черноморское побережье, 4% — на зарубежные курорты³⁸. Ещё одна из возможностей смены рода деятельности — **занятия спортом**³⁹. И тут преобладают весьма энергозатратные виды — бег, лёгкая атлетика, спортивная ходьба (36%), фитнес (25%), катание на коньках и лыжах (18%), велосипедные

прогулки и плавание (12%). Врачу, консультирующему пациентку по вопросам контрацепции, необходимо учитывать эти моменты. **Жара, влажность, физические нагрузки** вполне могут стать препятствием для применения трансдермальных средств, однако новые технологии позволяют избежать этих коллизий.

Группа учёных из США изучила фармакокинетику норэргестромина и этинилэстрадиола, а также адгезию пластыря в столь непростых обстоятельствах применения контрацептива⁴⁰. В рамках исследования 30 здоровых женщин носили пластырь на животе, реализуя разные сценарии: обычная физическая активность, сауна, джакузи, беговая дорожка, погружение в прохладную воду или сочетание видов деятельности. Средние концентрации норэргестромина и этинилэстрадиола в сыворотке крови оставались **в пределах референсных диапазонов**: от 0,6 до 1,2 и от 25 до 75 нг/мл соответственно в течение 7-дневного периода ношения для всех видов деятельности. При этом только один пластырь полностью самопроизвольно отклеился, остальные **сохранили адгезию** на протяжении всего периода ношения, несмотря на эксплуатацию в условиях влаги, жары и больших нагрузок. Это наблюдение позволяет пользовательнице ТТС быть уверенной в том, что выбранное ею средство **не погведёт** не только в повседневные моменты, но и на отдыхе.

Futur от-кютюр

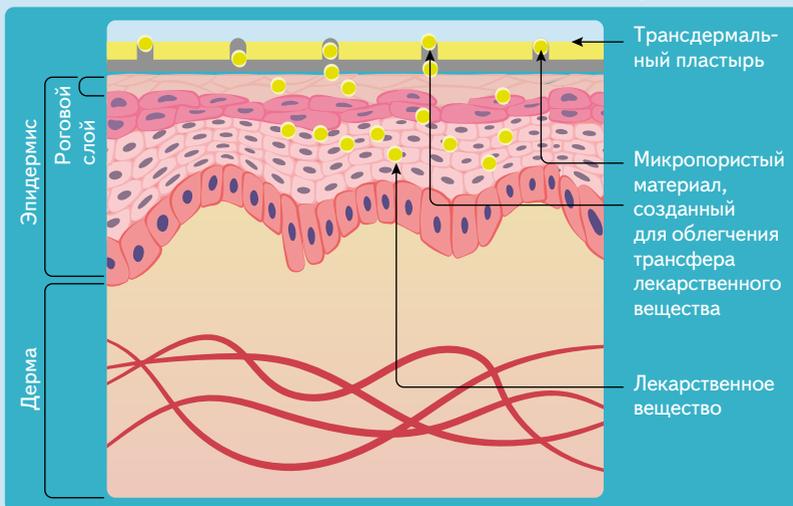
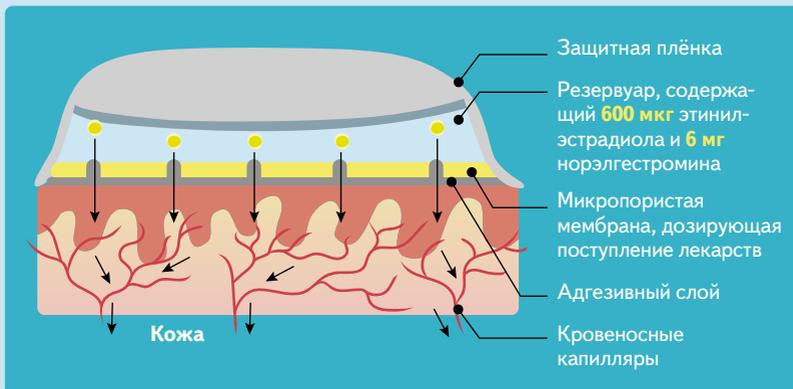
«Планирование семьи для женщин однажды может стать столь же **простым, как надеть украшения**». Так прокомментировали результаты своего исследования авторы работы, показавшей возможность использовать технологии контрацептивных пластырей при создании **ювелирных** изделий⁴¹.

Чтобы продемонстрировать подход, учёные включили ТТС, содержащие гормон левоноргестрел (ЛНГ), в серьгу, кольцо, ожерелье и наручные часы. Трансдермальная доставка ЛНГ через кожу свињи в условиях *ex vivo* обеспечила устойчивое поступление — 1,7 мкг/см²·ч. Фармакокинетический анализ на безволосых крысах показал способность методики **поддерживать** уровни гормона в сыворотке крови около 1500 пг/мл в течение недельного периода применения пластыря. Это значительно превышает необходимую пороговую концентрацию человеческого контрацептива в 200 пг/мл. **Циклическое применение** серёжек с пластырем (ношение 16 ч, перерыв 8 ч) имитировало вполне бытовую ситуацию — снятие украшений на ночь — и показало, что концентрация ЛНГ в сыворотке крови снижалась в периоды перерыва, но оставалась значительно выше человеческого контрацептивного порога.

Авторы делают вывод, что **фармацевтические украшения** в перспективе могут стать чрезвычайно востребованы женщинами, поскольку обеспечивают контрацептивный эффект без необходимости контролировать процесс приёма препаратов. Это дополнительный бонус, и к тому же это красиво. Пока в зоне внимания учёных был только один гормон — ЛНГ, но положительные результаты эксперимента дают надежду, что **в обозримом будущем** появится новая форма контрацептивных пластырей и с другими компонентами.

ВИЖУ ЦЕЛЬ, НЕ ВИЖУ ПРЕПЯТСТВИЙ

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ



Вывод: Микропористая мембрана пластыря устроена так, что скорость доставки лекарственного средства к поверхности кожи меньше, чем самая низкая скорость всасывания из кожи. Это компенсирует любые различия в темпах проникновения лекарства, позволяет доставлять его с **постоянной и предсказуемой** скоростью независимо от места нанесения, а также успешно **преодолевать все препятствия** со стороны эпидермиса.

Сработает везде

Фармакокинетический профиль гормонов контрацептивного пластыря в зависимости от **места нанесения** проверили с помощью открытого перекрёстного исследования⁴². Участницы были разделены на четыре группы в соответствии с определённой последовательностью применения пластыря:

- нижняя часть живота, ягодицы, верхняя часть руки, затем верхняя часть туловища (исключая ткани молочной железы);
- ягодицы, верхняя часть туловища, нижняя часть живота, затем верхняя часть плеча;
- верхняя часть плеча, нижняя часть живота, верхняя часть туловища, затем ягодицы;
- верхняя часть туловища, верхняя часть руки, ягодицы, затем нижняя часть живота.

Столь замысловатая **комбинация** точек нанесения имела большое практическое значение, ведь далеко не всегда пациентка будет иметь возможность приклеить пластырь только в одной зоне тела. Будет ли она при этом рисковать эффективностью контрацепции? Несколько забега вперёд, хочется ответить — нет, не будет. Этому доказательство — средние концентрации норэргестромина и этинилэстрадиола в сыворотке крови оставались в допустимых диапазонах (0,6–1,2 и 25–75 нг/мл соответственно) в течение 7-дневного периода ношения **независимо** от того, применяли пластырь на животе, ягодицах, руке или туловище.

[Трансдермальный метод потенциально позволяет сочетать точность дозирования и простоту введения, присущие пероральным лекарственным формам, с доставкой терапевтического средства в плазму крови без вовлечения в метаболизм, как и при парентеральном назначении.]

Довольны. Будут продолжать

Принимая во внимание довольно продолжительную клиническую историю, ТТС с норэргестромином и этинилэстрадиолом собрала внушительный **портфель отзывов**. В одном из исследований, выполненных в США, авторы сравнили оценки по пятибалльной шкале пользовательниц пластыря и КОК⁴³. В этом батле победил пластырь — пациентки признали его более комфортным для применения (95% ДИ 1,34–3,15; $p=0,001$). Многоцентровое клиническое исследование с участием женщин 18–45 лет показало, что среди использующих ТТС частота **идеальных циклов применения** составила 87,8–91,6% и существенно не зависела от возраста. В то же время полное соблюдение инструкций к КОК наблюдали у 79,8–85,2% женщин старше 25 лет, у 74,4% в возрастной категории 20–24 года и у 67,7% моложе 20 лет⁴⁴. Рандомизированное клиническое исследование, включившее 1489 женщин из Европы и Южной Африки, подтвердило ранее полученные данные⁴⁵.

Не менее показательны результаты общеевропейского исследования, проведённого в Бельгии, Болгарии, Франции, Ирландии, Италии, Польше, Румынии и России⁴⁶. Во время скрининга участницы, которые в настоящее время использовали тот или иной метод контрацепции, ответили на ряд вопросов, касающихся их удовлетворённости своим методом. Далее им было предложено использовать пластырь с норэргестромином и этинилэстрадиолом и в конце третьего и шестого циклов снова ответить на те же вопросы. Кроме того, по окончании шестого цикла всем женщинам предложили **сравнить** пластырь с их предыдущим методом. Ответы были оценены по пятибалльной шкале и включали следующие параметры:

- общая удовлетворённость методом;
- удобство использования;
- беспокойство по поводу наступления беременности на фоне контрацепции;
- удовлетворённость адгезией пластыря.

Дополнительно каждая участница должна была согласиться или нет с рядом утверждений:

- я легко внедрила метод в свой образ жизни;
- я удовлетворена частотой применения раз в неделю;
- я уверена, что пластырь работает;
- пластырь улучшил мою сексуальную жизнь;
- мой партнёр не высказывает недовольства от использования мною пластыря.

На исходном этапе 54,4% респонденток были удовлетворены или очень довольны выбранным методом. После трёх циклов 83% этих пациенток были удовлетворены или очень довольны пластырем, а после шести этот показатель увеличился до 87,5%. В конце последнего цикла почти 90% отметили, что пластырь был удобным или очень удобным, 92% были уверены, что метод работает, и 81% (полностью) согласились с тем, что их партнёр положительно воспринимает пластырь. И вот ещё немного красноречивых цифр: 68,6% пациенток, использующих КОК, и 86,2% применявших барьерные методы на начальном этапе сообщили о **предпочтении** пластыря. Аргументами, наиболее часто упомянутыми в его пользу, были удобство (45,4%), простота использования (28,8%) и меньшее количество побочных эффектов (17,5%).



Для того чтобы ничего не забыть и всюду успеть, современная женщина может вооружиться передовыми технологиями: включить функцию напоминания в телефоне, завести модный планировщик или красивый ежедневник, попросить о помощи «умную» колонку. Однако даже столь мощная мнемоническая поддержка всё равно не даст гарантии, что в суете повседневности не будет упущено что-то важное. И этим важным вполне может оказаться не вовремя выпитая контрацептивная таблетка. Чем такая забывчивость чревата, знают все. Свести риск нежеланной беременности к минимуму можно — достаточно правильно подобрать контрацептивное средство в соответствии со своими запросами и потребностями. **SP.**

Литература

1. Ибн Сина. Канон врачебной науки: В 5 т. — Ташкент, 1956—1960.
2. Sahoo D., Bandaru R., Samal S.K. et al. Oral drug delivery of nanomedicine: Chapter 9 / Theory and applications of nonparenteral nanomedicines / Eds. P. Kesharwani, S. Taurin, K. Greish. — Cambridge, MA, USA: Academic press, 2021. — P. 181—207.
3. He M., Zhu L., Yang N. et al. Recent advances of oral film as platform for drug delivery // *Int. J. Pharm.* — 2021. — Vol. 604. — P. 120759. [PMID: 34098053]
4. Kaur G., Arora M., Ravi Kumar M.N.V. Oral drug delivery technologies: A decade of developments // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2019. — Vol. 370. — P. 529—543. [PMID: 31010845]
5. Raza A., Hayat U., Bilal M. et al. Zein-based micro- and nano-constructs and biologically therapeutic cues with multi-functionalities for oral drug delivery systems // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* — 2020. — Vol. 58. — P. 101818.
6. Nagarsenkar M.S., Dhawan V.V. Parenteral preparations: Chapter 29 / Remington: The Science and Practice of Pharmacy / Ed. A. Adejare. — 23rd ed. — Cambridge, MA, USA: Academic press, 2021. — P. 577—603.
7. Burkman R.T. Transdermal hormonal contraception: benefits and risks // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 197. — №2. — P. 134.e1—134.e6. [PMID: 17689623]
8. Évora A.S., Adams M.J., Johnson S.A., Zhang Z. Corneocytes: relationship between structural and biomechanical properties // *Skin Pharmacol. Physiol.* — 2021. — Vol. 34. — №3. — P. 146—161. [PMID: 33780956]
9. Transdermal Drug Delivery Market by Application and Geography - Global Forecast 2019-2023. London, UK: Technavio, 2019. 122 p.
10. Transdermal Drug Delivery Systems Market & Forecast, 2023-2032. Selbyville, DE, USA: Global Market Insights, 2023. 195 p.
11. Files J., Kling J.M. Transdermal delivery of bioidentical estrogen in menopausal hormone therapy: A clinical review // *Expert Opin. Drug Deliv.* — 2020. — Vol. 17. — №4. — P. 543—549. [PMID: 31795776]
12. Kashanian M., Zamen Z., Sheikhsari N. Comparison between nitroglycerin dermal patch and nifedipine for treatment of preterm labor: A randomized clinical trial // *J. Perinatol.* — 2014. — Vol. 34. — №9. — P. 683—687. [PMID: 24811226]
13. Corroenne R., El Hachem H., Verhaeghe C. et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in an artificial cycle: transdermal versus vaginal estrogen // *Sci. Rep.* — 2020. — Vol. 10. — №1. — P. 985. [PMID: 31969591]
14. Bounous V.E., Actis S., Rosso R. et al. No-daily hormonal contraception today: General overview and application in specific clinical settings // *Gynecol. Endocrinol.* — 2023. — Vol. 39. — №1. — P. 2214626. [PMID: 37199597]
15. Haakenstad A., Angelino O., Irvine C.M.S. et al. Measuring contraceptive method mix, prevalence, and demand satisfied by age and marital status in 204 countries and territories, 1970—2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* — 2022. — Vol. 400. — №10348. — P. 295—327. [PMID: 35871816]
16. Rosenberg M.J., Waugh M.S., Long S. Unintended pregnancies and use, misuse and discontinuation of oral contraceptives // *J. Reprod. Med.* — 1995. — Vol. 40. — №5. — P. 355—360. [PMID: 7608875]
17. Fleischer R. Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut: Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia docendi der medicinischen Facultät der Universität zu Erlangen. — Erlangen: Verlag von Eduard Besold, 1877. — 81 p.
18. Pastore M.N., Kalia Y.N., Horstmann M., Roberts M.S. Transdermal patches: history, development and pharmacology // *Br. J. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 172. — №9. — P. 2179—1209. [PMID: 25560046]
19. Evans E.S. A case of nitroglycerin poisoning // *JAMA.* — 1912. — Vol. 58. — №8. — 550 p.
20. Ebright G.E. The effects of nitroglycerin on those engaged in its manufacture // *JAMA.* — 1914. — Vol. 62. — №4. — P. 201—202.
21. Laws C.E. Nitroglycerin head // *JAMA.* — 1910. — Vol. 54. — №10. — 793 p.
22. Schwenkenbecker A. Das absorptionsvermögen der haut // *Arch. Anat. Physiol.* — 1904. — Vol. 28. — P. 121—165.
23. Noonan P.K., Gonzalez M.A., Ruggirello D. et al. Relative bioavailability of a new transder-

- mal nitroglycerin delivery system // *J. Pharm. Sci.* — 1986. — Vol. 75. — №7. — P. 688–691. [PMID: 3093667]
24. Zondek B. The excretion of halogenated phenols and their use in the treatment of urogenital infections // *J. Urol.* — 1942. — Vol. 48. — №6. — P. 747–758.
25. Vargason A.M., Anselmo A.C., Mitragotri S. The evolution of commercial drug delivery technologies // *Nat. Biomed. Eng.* — 2021. — Vol. 5. — №9. — P. 951–967. [PMID: 33795852]
26. Alkilani A.Z., Nasereddin J., Hamed R. et al. Beneath the skin: A review of current trends and future prospects of transdermal drug delivery systems // *Pharmaceutics.* — 2022. — Vol. 14. — №6. — P. 1152. [PMID: 35745725]
27. Adepu S., Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions // *Molecules.* — 2021. — Vol. 26. — №19. — P. 5905. [PMID: 34641447]
28. Ramadan D., McCrudden M.T.C., Courtenay A.J., Donnelly R.F. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications // *Drug Deliv. Transl. Res.* — 2022. — Vol. 12. — №4. — P. 758–791. [PMID: 33474709]
29. Phatale V., Vaiphei K.K., Jha S. et al. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches // *J. Control. Release.* — 2022. — Vol. 351. — P. 361–380. [PMID: 36169040]
30. Sun C., Bu N., Hu X. Recent trends in electronic skin for transdermal drug delivery // *Intelligent Pharmacy.* — 2023. — Online Ahead of Print 10 Aug 2023.
31. Pierson R.A., Archer D.F., Moreau M. et al. Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 80. — №1. — P. 34–42. [PMID: 12849799]
32. Audet M.C., Moreau M., Koltun W.D. et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: A randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — №18. — P. 2347–2354. [PMID: 11343482]
33. Crosignani P.G., Nappi C., Ronsini S. et al. Satisfaction and compliance in hormonal contraception: the result of a multicentre clinical study on women's experience with the ethinylestradiol/norelgestromin contraceptive patch in Italy // *BMC Womens Health.* — 2009. — Vol. 9. — P. 18. [PMID: 19566925]
34. Helpman L. On the stress of being a woman: The synergistic contribution of sex as a biological variable and gender as a psychosocial one to risk of stress-related disorders // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2023. — Vol. 150. — P. 105211. [PMID: 37141960]
35. Bourassa K.J., Caspi A., Brennan G.M. et al. Which types of stress are associated with accelerated biological aging? Comparing perceived stress, stressful life events, childhood adversity, and posttraumatic stress disorder // *Psychosom. Med.* — 2023. — Vol. 85. — №5. — P. 389–396. [PMID: 3705309]
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Евра». — ГРЛС, 2023. — URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d84a3e00-545a-456a-a2e4-c39edb046e8e.
37. Sanga M., Vaughan S., Nangosyah J. et al. Randomized, double-blind, two-way crossover bioequivalence and adhesion study, in healthy women, of a transdermal contraceptive patch with a newly sourced adhesive component at the end of shelf life vs. the EVRA patch at the beginning of shelf life // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2022. — Vol. 60. — №1. — P. 67–78. [PMID: 34779392]
38. Летние планы россиян 2023 / ВЦИОМ. — URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/letnie-plany-rossijan-2023-zaprosy-ozhidaniya-napravleniya>.
39. Спортивная Россия / ВЦИОМ. — URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/sportivnaja-rossija>.
40. Abrams L.S., Skee D.M., Natarajan J. et al. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol delivered by a contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) under conditions of heat, humidity, and exercise // *J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 41. — №12. — P. 1301–1309. [PMID: 11762557]
41. Mofidfar M., O'Farrell L., Prausnitz M.R. Pharmaceutical jewelry: Earring patch for transdermal delivery of contraceptive hormone // *J. Control. Release.* — 2019. — Vol. 301. — P. 140–145. [PMID: 30876952]
42. Abrams L.S., Skee D.M., Natarajan J. et al. Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra/Ortho Evra) containing norelgestromin and ethinylestradiol at four application sites // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. —

Vol. 53. — №2. — P. 141–146. [PMID: 11851637]

43. Wan G.J., Barnowski C.E., Ambegaonkar B.M. et al. Treatment satisfaction with a transdermal contraceptive patch or oral contraceptives // *Contraception*. — 2007. — Vol. 75. — №4. — P. 281–284. [PMID: 17362706]

44. Archer D.F., Bigrigg A., Smallwood G.H. et al. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra™/Evra™) among North American women // *Fertil. Steril.* — 2002. — Vol. 77. — №2. — Suppl. 2. — P. S27–S31. [PMID: 11849633]

45. Urdl W., Apter D., Alperstein A. et al. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2005. — Vol. 121. — P. 202–210. [PMID: 16054963]

46. Jakimiuk A.J., Crosignani P.G., Chernev T. et al. High levels of women's satisfaction and compliance with transdermal contraception: Results from a European multinational, 6-month study // *Gynecol. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 27. — №10. — P. 849–856. [PMID: 21142776]

Научно-практическое издание

Лаврентьева Инна Вадимовна

СВОБОДА ВЫБОРА И КОМФОРТ

Особенности трансдермального введения гормонов

Информационный бюллетень

Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

Генеральный директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Генрихович Кристал

Редакционный директор: Ольга Анатольевна Раевская

Научный эксперт: Сергей Александрович Дьяконов

Ответственный редактор: Ольга Быкова

Арт-директор: Абдулатип Латипов

Препресс-директор: Нелли Демкова

Художественный директор: Лина Тавдумадзе

Выпускающий редактор: Анастасия Тюменцева

Руководитель группы вёрстки: Юлия Скуточкина

Вёрстка: Дмитрий Амплеев, Галина Калинина

Корректоры: Елена Соседова, Эльнара Фридовская

Дизайнеры: Ирина Великанова, Юлия Крестьянинова

Подписано в печать 12.10.2023. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 000 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презент»
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1
Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902
E-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru
Группа ВКонтакте: vk.com/praesens
Телеграм-канал: [t.me / praesensaig](https://t.me/praesensaig)

Отпечатано в типографии
ООО ПО «Периодика»
105005, г. Москва, ул. Бауманская, д. 49/1, стр. 1, эт. 2, пом. III, комн. 6

