



Оригинальная статья

Эффективность, безопасность и приемлемость спермицидного крема на основе хлорида бензалкония у женщин в возрасте 40 лет и старше, нуждающихся в контрацепции: проспективное многоцентровое исследование

David Serfaty^a, Vera Prilepskaya^b, Olivier Graesslin^c, Jean-Louis Benifla^d, François Aubin^e, François Verriere^f, Yana Mas^f, Julie Escola^f, Erwana Coatantiec^f, Frédéric Carrois^f^a 9 rue de Villersexel, Paris 75007, France^b ул. Академика Опарина, д. 4, 117997 Москва, Россия^c Centre hospitalier universitaire de Reims, 45 rue Cognacq-Jay, Reims, Cedex 51092, France^d Hôpital Lariboisière, 3 avenue de Ambroise Paré, Paris 75010, France^e Venn Life Sciences, 63 Boulevard Haussmann, Paris 75008, France^f Laboratoire Innotech International, Groupe Innothera, 22 Avenue Aristide Briand, Arcueil 94110, France

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Хронология изменений статьи:

Получена 21 июня 2022 г.
Исправлена 6 апреля 2023 г.
Принята в печать 31 мая 2023 г.
Опубликована онлайн 1 июня 2023 г.

Ключевые слова:

Спермицидное средство
Бензалкония хлорид
Контрацепция
Женщины ≥ 40 лет
Индекс эффективности Перля

АННОТАЦИЯ

Цель: настоящее многоцентровое проспективное исследование (BZK40+) проведено с целью оценки эффективности и переносимости спермицида, содержащего бензалкония хлорид, в качестве контрацептивного средства для женщин в возрасте 40 лет и старше.**Методы:** фертильные женщины, принявшие участие в данном открытом одногрупповом исследовании, получили инструкции относительно систематического применения спермицида на основе бензалкония хлорида перед каждым половым контактом. По окончании обязательного периода исследования длительностью 6 месяцев женщинам была предоставлена возможность продолжить участие в исследовании еще на протяжении 6 месяцев. Первичной конечной точкой контрацептивной эффективности был индекс Перля (ИП) на протяжении 12-месячного периода типичного применения препарата.**Основные результаты.** Всего в исследовании участвовала 151 женщина (средний возраст 45,9 года); 144 (95,4%) завершили первичный 6-месячный период и 63 (41,7%) – факультативный 6-месячный период. Медиана числа половых контактов варьировала от 3 до 5 в месяц. Спермицид применялся перед 96,3% из 5 895 сексуальных контактов. ИП на протяжении 12-месячного периода типичного использования соответствовал 0 (0 беременностей, 95% доверительный интервал: 0–2,88). Суммарное воздействие исследуемого препарата соответствовало 1 249,7 человеко-месяца.**Выводы.** В этом первом исследовании у женщин 40 лет и старше показано, что спермицид на основе бензалкония хлорида (Фарматекс®) эффективен, хорошо переносится и является приемлемым для рассматриваемой популяции женщин. Весьма интересно также и то, что полученные данные, свидетельствующие о нулевом значении ИП, не согласуются с отмечаемой ВОЗ известной низкой эффективностью спермицидных средств в общей популяции. При этом наши результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку требуется их подтверждение в дальнейших исследованиях.

Регистрационный номер клинического исследования (EudraCT): 2016–004,188–38

© 2023 Авторы. Опубликовано издательством Elsevier Masson SAS. Данная статья публикуется в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY

[\(http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\)](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Введение

Женщины среднего возраста представляют собой популяцию, специфическим проблемам контрацепции которой уделяется мало внимания [1]. Действительно, потребность женщин в контрацепции после 40 лет изменяется по мере постепенного снижения фертильности [2], в то время как распространенность сопутствующих заболеваний (таких как гипертензия, сахарный диабет, ожирение, злокачественные новообразования) с годами возрастает. Эти заболевания могут оказывать неблагоприятное воздействие на соотношение пользы и риска метода контроля рождаемости, используемого этими женщинами [3]. Кроме того, при возникновении беременности в среднем возрасте значительно возрастает риск нежелательных эффектов со стороны как матери, так и плода [4,5]. В связи с этим использование контрацепции рекомендуется вплоть до наступления менопаузы.

У здоровых женщин пременопаузального возраста безопасными считаются любые методы контрацепции. Ни один из них не имеет противопоказаний, обусловленных исключительно возрастом [4]. По данным современных рекомендаций, длительно действующие контрацептивные средства, такие как медьсодержащие или левоноргестрелсодержащие внутриматочные устройства (ВМС) или чисто прогестагенные таблетки или имплантаты, представляют

собой наиболее приемлемые контрацептивные методы для женщин среднего возраста, независимо от сопутствующих заболеваний, что связано с их контрацептивной эффективностью, благоприятным сердечно-сосудистым профилем безопасности и положительным неконтрацептивным действием в отношении перименопаузальных симптомов [6]. С другой стороны, барьерные методы, такие как спермициды, могут предложить существенные преимущества, в особенности для женщин 40 лет и старше. В частности, они не имеют никаких установленных противопоказаний, не оказывают системного воздействия, полностью контролируются самими женщинами, легко доступны без рецепта и отличаются умеренной стоимостью. Однако результаты клинических исследований, посвященных этим методам, весьма ограничены и/или устарели, причем женщины среднего возраста на основании критериев отбора не входили в эти исследования [1,7,8]. Кроме того, оценки эффективности спермицидных средств получены в исследованиях, касавшихся главным образом производных ноноксинола-9, который при частом использовании характеризовался возникновением значимых проблем, связанных с безопасностью [9]. Таким образом, разработка эффективных и безопасных спермицидов в последние десятилетия служила предметом некоторого количества исследований [10], однако на сегодняшний день ни один из подобных препаратов не проходил специальную оценку у женщин

* Автор, ответственный за корреспонденцию.

Адрес электронной почты dserfaty@innotech.com (D.Serfaty).

пременопаузального возраста, хотя именно они могли бы быть особенно заинтересованы в применении таких средств контрацепции.

Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и приемлемости спермицидного средства, содержащего бензалкония хлорид, которое уже давно доступно в Европе, в условиях реального применения у женщин в возрасте 40 лет и старше.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Настоящее открытое одностороннее исследование (номер в реестре EudraCT: 2016-004,188-38) было проведено в 16 исследовательских центрах (10 из них располагались во Франции, 6 – в России) с декабря 2017 по октябрь 2019 г. Протокол исследования был одобрен официальными органами системы здравоохранения и независимыми этическими комитетами. Перед включением в исследование все женщины получили адекватную информацию о нем и подписали соответствующее информированное согласие.

Популяция участников

Для участия в исследовании отбирали фертильных и сексуально активных женщин в возрасте 40 лет и старше.

- Женщины получали информацию о рисках и положительных эффектах всех методов контрацепции, в частности, для женщин данного возраста.
- В исследовании принимали участие женщины, которые не могли использовать другие методы контрацепции, помимо спермицидов (в связи с непереносимостью, противопоказаниями или отказом от использования).
- Они должны были согласиться на использование спермицидов по меньшей мере в течение шести месяцев.
- При включении в исследование тест на беременность должен был быть отрицательным.
- В течение трех лет перед включением в исследование результаты мазков на онкоцитологию должны были находиться в пределах нормы.

Исследователи должны были оценить потенциал фертильности женщин, используя стандартные методы гинекологической практики.

Основные критерии исключения:

- любые сопутствующие заболевания, являющиеся противопоказанием для беременности;
- любое сопутствующее лечение, сопровождающееся риском тератогенности;
- любые отклонения от нормы, выявленные при обследовании шейки матки, влагалища и вульвы;
- любой инфекционный вагинит в течение последних шести месяцев;
- лечение любых заболеваний, передающихся половым путем, на протяжении последних трех месяцев;
- ВИЧ-позитивный статус или риск ВИЧ-инфицирования;
- незащищенный сексуальный контакт в течение предшествующих семи дней;
- более двух индуцированных аборт в анамнезе;
- грудное вскармливание или
- невозможность выполнять инструкции по использованию спермицидов.

Исследуемый препарат и схема применения

В качестве спермицидного средства использовался 1,2% крем бензалкония хлорида (Фарматекс®, Laboratoire Innotech International) согласно рекомендациям производителя, которые были разъяснены исследователем во время визита исходного уровня (визит 1 – В1, М0). Одна доза препарата должна была вводиться во влагалище при помощи аппликатора систематически перед каждым сексуальным контактом, независимо от фазы менструального цикла.

Визиты и оценки, проводимые в ходе исследования

Визиты исследования выполнялись через 2 (В2) и 6 (В3) месяцев. По окончании этого периода участницам предлагалось продолжить исследование еще на протяжении 6 месяцев. Заключительный визит планировался через 12 месяцев (В4). Через 1 месяц, 4 месяца и (при согласии на продолжение участия) через 9 месяцев с участницами исследования связывались по телефону (рисунок 1).

Анализ мочи на беременность выполнялся участницами на дому ежемесячно, а также во время их визитов в исследовательский центр. После каждого сексуального контакта женщины заполняли дневник самонаблюдения (указывая дату контакта, факт использования или неиспользования спермицида, причины его неиспользования, одновременное применение других методов контрацепции или лекарственных препаратов, приемлемость спермицида, соблюдение порядка его применения, нежелательные явления, даты менструации). Во время каждого визита исследователь проверял заполнение дневников.

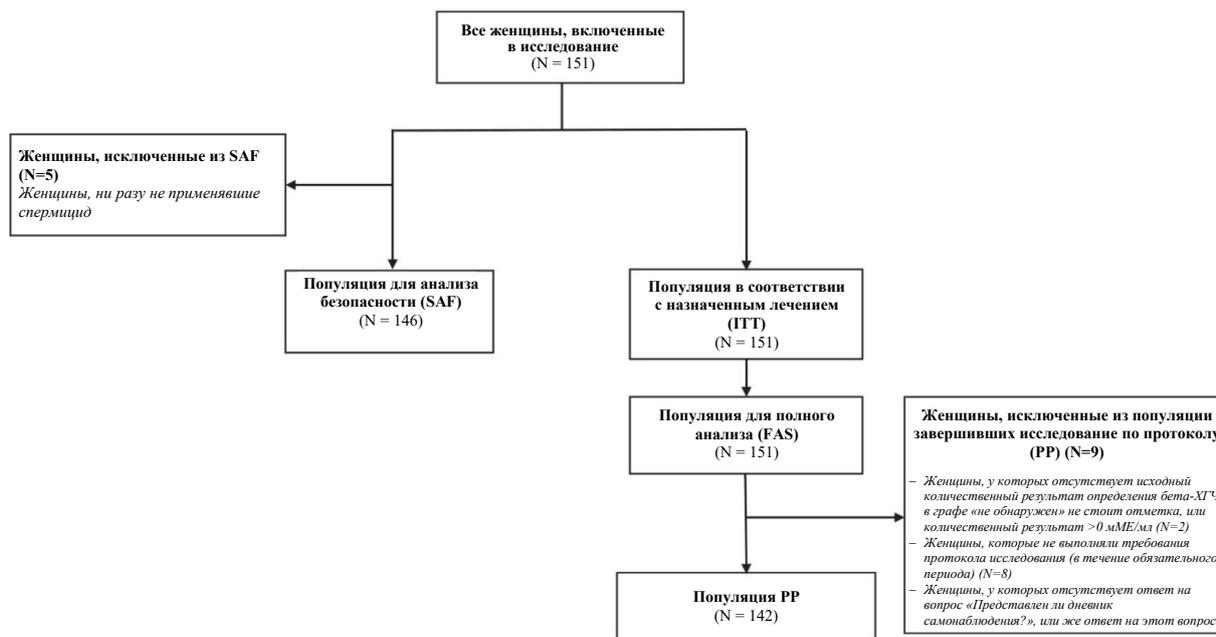


Рис. 1. Схема исследования: распределение участников.

Кроме того, оценивалось соблюдение порядка применения исследуемого препарата и выполнение инструкций по его использованию. Для этого проверяли количество пустых или частично заполненных туб с кремом, возвращенных участницами, сопоставляя его с числом документально отраженных сексуальных контактов. Участницы и исследователи заполняли опросник по общей удовлетворенности исследуемым препаратом. Опросник для оценки увлажняющего действия препарата, предлагали заполнить во время последнего визита всем женщинам, указавшим на этот эффект спермицида.

Исследователь с помощью телефонных контактов напоминал женщинам о том, как правильно использовать спермицид и заполнять дневник самонаблюдения.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой была контрацептивная эффективность спермицидного средства, определявшаяся после 12-месячного типичного использования (включая случаи неправильного или непостоянного применения) и выраженная индексом Перля (ИП), то есть количеством незапланированных беременностей на 100 человеко-лет воздействия. Индекс отражает эффективность спермицидного средства в реалистичных условиях применения.

Вторичными конечными точками были ИП, рассчитанный после 6 месяцев типичного использования и после 6 (и до 12) месяцев безупречного применения (то есть систематического правильного использования спермицидного средства), показатель наступления беременности на протяжении 6 и 12 месяцев типичного и безупречного использования (то есть число беременностей на 100 женщин), общая удовлетворенность исследователей и участниц, приемлемость спермицидного средства (на основании его повторного применения на протяжении исследования, систематического использования перед каждым сексуальным контактом, увлажняющего эффекта и простоты применения) и указанные участницами неблагоприятные явления.

Статистический анализ

Мощность исследования была достаточной для демонстрации ИП на протяжении периода до 12 месяцев типичного использования с верхним пределом 95% доверительного интервала (ДИ) ниже 22, то есть приемлемой контрацептивной эффективности спермицидов согласно рекомендациям главного управления здравоохранения Франции (HAS)[10], действующим на момент начала исследования.

Принимая во внимание допущение, что спермицид позволит достичь среднего ИП 6,33 в популяции женщин 40 лет и старше,

репрезентативной в плане распределения по возрасту для популяции реальных пользователей [11] (то есть 2/3 женщин ≥ 45 лет с ИП 5 и 1/3 в возрасте 40–44 лет с ИП 9), были проведены компьютерные симуляции с целью оценки мощности исследования при различных объемах выборок. Согласно результатам этих симуляций, для демонстрации ИП с верхним пределом 95% ДИ ниже 22 с мощностью 90%, при допущении теоретического значения ИП, равного 6,33, потребуется объем выборки, составляющий не менее 62 человеко-лет, то есть наблюдение за 124 участницами на протяжении 6 месяцев. С учетом предположения о том, что потенциальная частота выбывания составит 20%, планируемая численность исследуемой популяции женщин составила 150.

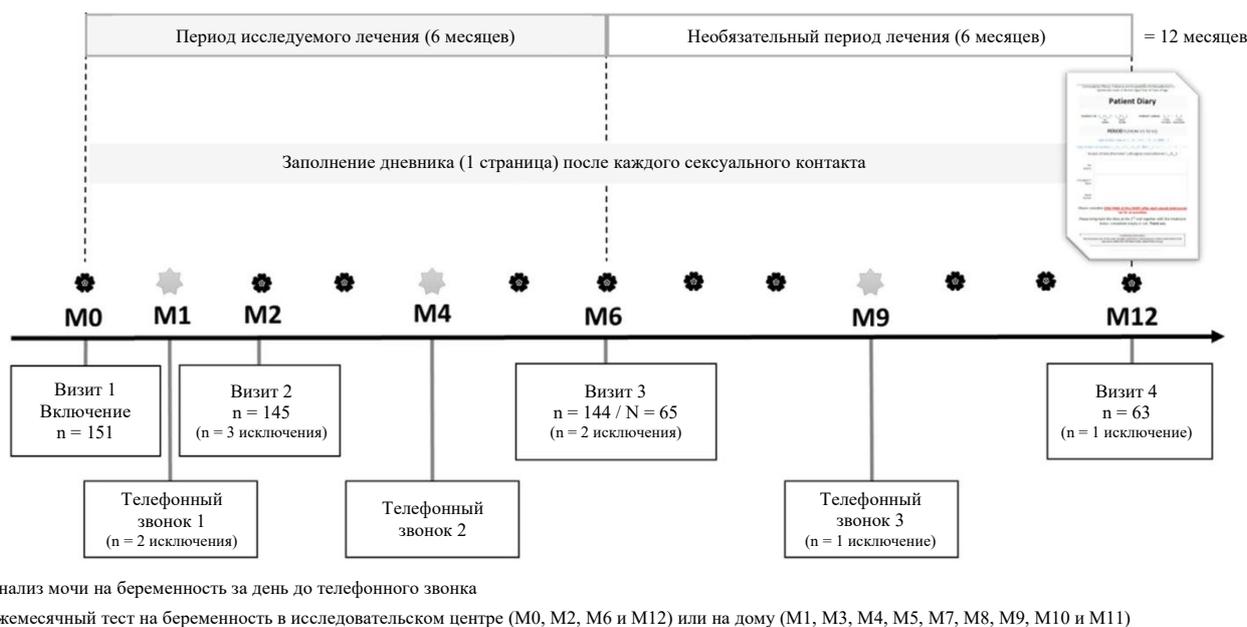
Выделено четыре популяции участниц для проведения анализа. Популяция ИТТ включала всех женщин, принявших участие в исследовании. Популяция FAS состояла из всей популяции ИТТ за исключением женщин, у которых после начала исследования было подтверждено наличие беременности, причем дата зачатия предшествовала началу исследования. Популяция PP состояла из всех женщин популяции FAS, у которых не имелось серьезных отклонений от протокола исследования. Популяция SAF включала всех женщин, которые хотя бы однократно применили спермицидное средство.

Основной анализ эффективности был выполнен в популяции FAS после того, как последняя женщина завершила 12-месячный период исследования. Все женщины, потерянные для дальнейшего наблюдения или принявшие решение о прекращении контрацепции до истечения 12-месячного периода, должны были войти в анализ с учетом данных, доступных на момент последнего контакта с ними или, соответственно, на момент последнего применения исследуемого препарата.

Результаты

Набор участниц, характеристики участниц и анализируемые популяции

Из 151 женщины, включенной в исследование и вошедшей как в популяцию ИТТ, так и в популяцию FAS, 144 (95,4%) завершили обязательный 6-месячный период, 65 (45,1%) согласились принять участие в дополнительном 6-месячном периоде (55,3% женщин 40–44 лет, 40,2% женщин ≥ 45 лет), из них 63 (41,7%) завершили этот дополнительный период (рис. 1, рис. 2). Семь женщин (4,6%) выбыли из исследования до ВЗ, еще двое – в течение дополнительного периода. Во всех случаях выход из исследования был обусловлен личным решением.



* Одна участница не выполнила визит 2, но ответила на последующий телефонный звонок 2. Эта участница выбыла из исследования после телефонного звонка 2.

Рис. 2. Схема визитов исследования, телефонных звонков и распределения включенных в исследование женщин

Таблица 1.
Демографические данные и исходные характеристики участниц

Показатели	Всего (N = 151)	40–44 лет (N = 51)	≥45 лет (N = 100)
Средний возраст (лет) (SD)	45,9 (3,8)	41,9 (1,3)	48,0 (2,8)
Средний ИМТ (кг/м ²) (SD)	24,6 (4,2)	23,3 (3,1)	25,3 (4,5)
ИМТ по категориям (кг/м ²)			
<18,5	5 (3,4)	3 (5,9)	2 (2,1)
[18,5–25]	89 (60,1)	36 (70,6)	53 (54,6)
[25–30]	35 (23,6)	9 (17,6)	26 (26,8)
≥30	19 (12,8)	3 (5,9)	16 (16,5)
Медиана длительности интервала от последней менструации до включения в исследование, дни (Q1; Q3)	14,0 [9,0; 21,0]	12,0 [8,0; 16,0]	16,0 [9,5; 24,5]
Результаты анализа мочи на беременность	151 (100,0)	51 (100,0)	100 (100,0)
Отрицательный, n (%)			
Наличие результата мазков в течение 3 последних лет	151 (100,0)	51 (100,0)	100 (100,0)
Норма, n (%)			
Проведение гинекологического исследования (то есть осмотра генитальной области и влагалища в зеркалах)			
Норма, n (%)	147 (97,4%)	50 (98,0%)	97 (97,0%)
Патологические изменения – клинически незначимые, n (%)	4 (2,6%)	1 (2,0%)	3 (3,0%)
Патологические изменения – клинически n (%) значимые, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Среднее число беременностей в течение жизни (включая невынашивание, спонтанные аборт и роды) (ст. откл.)	2,3 (1,3)	2,2 (1,5)	2,3 (1,2)
Среднее число индуцированных абортов в течение жизни (кроме невынашивания и спонтанных абортов) (ст. откл.)	0,5 (0,7)	0,5 (0,7)	0,6 (0,8)
Последний использованный метод контрацепции (число женщин и %)	150 (99,3%)	51 (100%)	99 (99%)
Гормональная контрацепция (кроме ЛНГ-ВМС)	13 (8,6%)	4 (7,8%)	9 (9,1%)
Медьсодержащие и левоноргестрелсодержащие ВМС	14 (9,3%)	6 (11,7%)	8 (8,0%)
Барьерные методы (мужские и женские презервативы, диафрагма, цервикальные колпачки, губки)	101 (66,9%)	32 (62,7%)	69 (69,7%)
Естественное планирование семьи	21 (13,9%)	10 (19,6%)	11 (11,1%)
Спермициды	6 (4,0%)	0 (0,0%)	6 (6,0%)

Характеристики участниц

Демографические данные и исходные характеристики популяции FAS представлены в [таблице 1](#). Наиболее распространенным методом контрацепции, использованным перед началом исследования, были барьерные методы (62,7% в группе женщин 40–44 лет, 69,7% в группе ≥ 45 лет). Лишь немногие женщины, все старше 45 лет, применяли спермицидные средства (6%).

Результаты наблюдения

На протяжении двух периодов исследования медиана длительности менструального цикла в обеих возрастных группах составляла около 29 дней. Участницы сообщали о наличии сексуальных контактов через регулярные интервалы (медиана: 3–5 и 4–5 раз в месяц на протяжении обязательного и дополнительного периодов соответственно).

Все женщины отмечали применение спермицида в своих дневниках, все дневники были собраны после завершения исследования. Согласно данным дневников, более чем в 98% случаев зарегистрированных сексуальных контактов никакие другие методы контрацепции, кроме спермицида, не использовались. Инструкции по применению спермицида систематически соблюдали более 80% женщин на протяжении обязательного периода и не менее 95% – в течение дополнительного периода.

Таблица 2.
Результаты анализа первичной конечной точки эффективности: контрацептивная эффективность в течение периода до 12 месяцев при типичном использовании, выраженная как ИП в популяции FAS.

Общий ИП	Всего (N = 151)	40–44 года (N = 51)	≥ 45 лет (N = 100)
Количество незапланированных беременностей	0	0	0
Суммарное воздействие исследуемого препарата (человеко-месяцев)	1 249,71	436,53	813,17
ИП [95% ДИ]	0,00 [0,00 – 2,88]	0,00 [0,00 – 8,24]	0,00 [0,00 – 4,42]

Более высокое значение верхней границы ДИ в более молодой возрастной группе в сравнении со старшей возрастной группой женщин является результатом меньшего суммарного воздействия исследуемого препарата в младшей группе (что связано с меньшим размером группы).

Результаты оценки эффективности

Первичная конечная точка эффективности

При типичном 12-месячном использовании спермицида ИП в популяции FAS (1 249,7 человеко-месяца с риском наступления беременности) составил 0 (отсутствие незапланированных беременностей) ([таблица 2](#)). Верхняя граница 95% ДИ (2,88) была значительно ниже как гипотетического значения (22), так и значения ИП, указанного для спермицидов в общей популяции [12–14].

В популяции FAS (n = 151) был проведен анализ чувствительности после исключения 4 женщин, имевших в анамнезе хирургические вмешательства на шейке матки, что могло бы оказать отрицательное влияние на фертильность, учитывая, что исследователь не предоставил никаких данных, обосновывающих фертильность женщин после лечения шейки матки (n = 147). Результаты этого анализа подтвердили контрацептивную эффективность спермицида с верхней границей 95% ДИ на уровне 2,95 (то есть ниже 22).

Вторичные конечные точки эффективности

Значения ИП после 6 месяцев типичного использования и после 6 и 12 месяцев безупречного использования составили соответственно 0 и 0 в популяциях FAS и PP ([таблица 3](#)). Поскольку беременностей не отмечалось, частота беременностей через 6 и 12 месяцев равна 0, независимо от рассматриваемой популяции.

Таблица 3.

Результаты оценки вторичных конечных точек эффективности: контрацептивная эффективность в течение периода до 6 месяцев при безупречном и типичном использовании и до 12 месяцев при безупречном использовании, выраженная как ИП в популяциях FAS и PP.

	FAS (N= 151)	PP (N= 142)
12 месяцев БЕЗУПРЕЧНОГО использования		
Количество незапланированных беременностей	0	0
Суммарное воздействие исследуемого препарата (человеко-месяцев)	1 230,06	1 211,60
ИП [95% ДИ]	0,00 [0,00-2,92]	0,00 [0,00-2,97]
6 месяцев ТИПИЧНОГО использования		
Количество незапланированных беременностей	0	0
Суммарное воздействие исследуемого препарата (человеко-месяцев)	869,29	847,84
ИП [95% ДИ]	0,00 [0,00-4,14]	0,00 [0,00-4,24]
6 месяцев БЕЗУПРЕЧНОГО использования		
Количество незапланированных беременностей	0	0
Суммарное воздействие исследуемого препарата (человеко-месяцев)	853,03	840,61
ИП [95% ДИ]	0,00 [0,00-4,21]	0,00 [0,00-4,28]

Другие ключевые вторичные конечные точки

Медиана числа сексуальных контактов в расчете на одну женщину и на один месяц колебалась от 3 до 5 в течение обязательного периода и от 4 до 5 в течение необязательного периода. Большинство женщин сообщили о том, что использовали данный спермицид при каждом сексуальном контакте (97,2% и 94,2% в популяции FAS между B1 и B2 и между B2 и B3 соответственно). В большинстве случаев Фарматекс® использовался в качестве единственного метода контрацепции (среднее значение [SD] 98,9% [9,6%]). Менее чем в 1% случаев сексуальных контактов сообщалось о применении данного спермицида и другого метода контрацепции, и лишь в 0,7% случаев сексуальных контактов Фарматекс® не применялся.

Почти все женщины и исследователи сообщили, что они были хотя бы в чем-то удовлетворены спермицидом (99,3% после обязательного периода, 100% после дополнительного периода). Простота его использования на протяжении 12-месячного периода была охарактеризована как в определенной мере приемлемая, приемлемая или вполне приемлемая в 98,6% случаев сексуальных контактов. Эта тенденция в обеих возрастных группах носила сходный характер. Подавляющее большинство женщин (свыше 95%) расценили простоту применения спермицида как либо приемлемую (2/3), либо вполне приемлемую (1/3) в ходе большинства сексуальных контактов. Увлажняющий эффект спермицида был расценен как приемлемый 96,1% женщин,

сообщивших об этом эффекте (87,0% женщин в возрасте 40-44 лет и 89,7% в возрасте ≥ 45 лет) (рисунок 3)

Результаты анализа безопасности

Соблюдение режима применения спермицида было удовлетворительным: медиана числа использованных доз составила 7,9 на тубу, что согласуется с рекомендуемым максимальным значением, равным 11 на тубу.

Сорок шесть (31,5%) женщин в популяции для оценки безопасности испытали по меньшей мере одно нежелательное явление. В возрастных группах 40-44 и ≥ 45 лет 3 (6,3%) и 7 (7,1%) женщин соответственно сообщили по меньшей мере об одном связанном с исследуемым препаратом нежелательном явлении. Наиболее частыми нежелательными реакциями на исследуемый препарат были вульвовагинальный зуд (n = 3 среди женщин 40-44 лет, n = 5 среди женщин в возрасте ≥ 45 лет) и вульвовагинальный дискомфорт (n = 2 среди женщин в возрасте 40-44 лет, n = 1 среди женщин ≥ 45 лет). О реакциях гиперчувствительности не сообщалось. Увеличения числа женщин с патологическими гинекологическими изменениями в сравнении с исходным уровнем не отмечено. Серьезных нежелательных реакций на исследуемый препарат и нежелательных явлений, приводивших к отмене исследуемого препарата, не отмечалось. Ни одна женщина не указывала на то, что ее партнер испытал какие-либо нежелательные эффекты.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые была изучена эффективность спермицида, содержащего бензалкония хлорид, у менструирующих и сексуально активных женщин в возрасте 40 лет и старше, которые составляют значимую долю пациентов, обращающихся за консультацией по поводу метода контрацепции. В сравнении с предшествующими исследованиями, проводившимися с использованием других спермицидов, набор пациенток в исследование проводился быстро, а показатель продолжающегося участия был достаточно высоким [12]. Наконец, частота потери для дальнейшего наблюдения была значительно ниже уровня 20%, который ассоциируется с сомнительными результатами [13].

Значение ИП на протяжении 12-месячного периода типичного использования спермицида и верхняя граница 95% ДИ были существенно ниже гипотетического значения, использовавшегося для расчета необходимого объема выборки [10]. Это значение также было значительно ниже 9, то есть верхнего значения ИП для эффективного контрацептива, которое согласно ВОЗ используется в общей популяции [14]. Этот результат является еще более значимым, учитывая высокую частоту коитусов, указываемую участниками, что потенциально ставит их в положение повышенного риска наступления беременности.

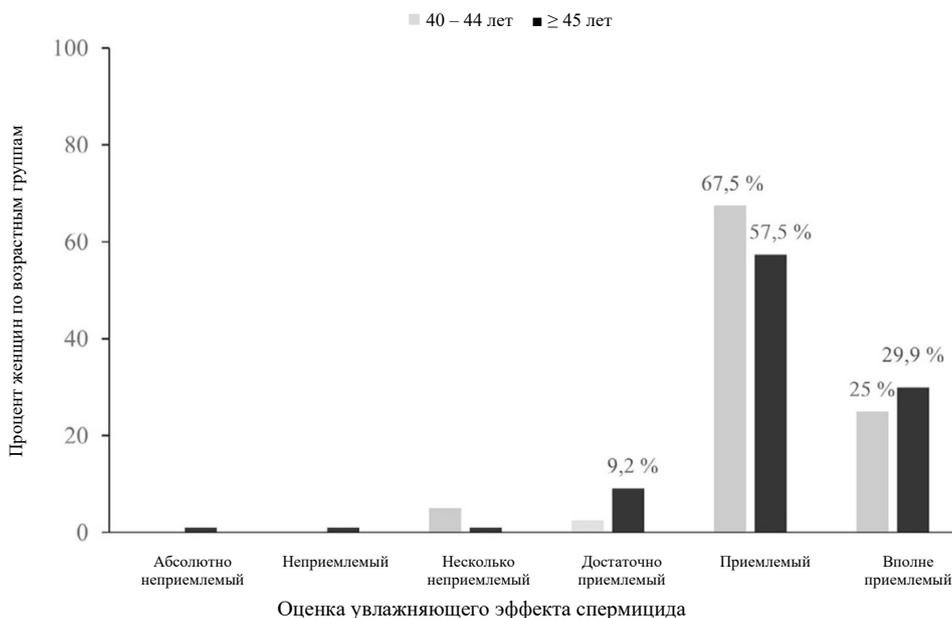


Рис. 3. Воспринимаемый увлажняющий эффект исследуемого спермицида в течение исследования среди женщин, отметивших данный эффект.

Результаты оценки эффективности в данном исследовании согласуются с данными клинического исследования геля бензалкония хлорида, в котором кумулятивная частота наступления беременности составила 1,7 за 6 месяцев [15], однако это был «оптимизированный» препарат бензалкония хлорида, а результаты относились к женщинам детородного возраста, но не к конкретной возрастной группе женщин 40 лет и старше, служившей объектом нашего исследования. Наши результаты согласуются также с данными метаанализа, проведенного Matmog и соавт. при изучении различных фармацевтических форм бензалкония хлорида, в котором ИП при типичном использовании составил 2,42 [16], однако в этот метаанализ вошли лишь очень старые исследования с малым числом участниц и небольшой продолжительностью. Кроме того, в данном случае речь шла о женщинах детородного возраста, а не о женщинах в возрасте 40 лет и старше. Действительно, до нашего исследования сведений о значениях ИП для крема бензалкония хлорида у женщин 40 лет и старше не имелось. Полученным результатам могли способствовать определенные факторы, связанные с дизайном исследования и характеристиками участниц. Строгий мониторинг женщин в ходе исследования посредством визитов и телефонных звонков, а также предоставляемое им адекватное консультирование, вероятно, способствовали корректному и постоянному использованию исследуемого спермицида в соответствии с инструкцией. Тот факт, что большинство участниц имели опыт применения барьерной контрацепции и, следовательно, знали о важности адекватного использования подобных средств контрацепции, применяемых «по требованию» и зависящих от пользователя, в целях оптимизации их эффективности, также благоприятствовал корректному использованию спермицида. Кроме того, возраст пользователей также мог служить положительным фактором, способствующим приверженности препарату. Известно, что возраст играет значимую роль в неудачах контрацепции и, следовательно, обеспечении контрацептивной эффективности: у молодых пользователей частота неудач контрацепции при использовании определенных методов может быть почти в 10 раз выше, чем у женщин старшего возраста [17]. Наконец, почти все женщины достигли желаемой численности семьи и, таким образом, имели сильную мотивацию избежать наступления беременности, что могло служить мощным стимулом для систематического использования спермицида. Тот факт, что многие женщины добровольно согласились продолжить участие в исследовании до 12 месяцев, также свидетельствует об их высокой приверженности к применению данного спермицида и доверии к исследуемому методу контрацепции, вероятно, отражая оценку безопасности и приемлемости по восприятию участниц. Ни одна из женщин не прекратила участие в исследовании в связи с изменением отношения к препарату после более внимательной оценки риска наступления беременности, как отмечалось в других исследованиях [18], или в связи с соображениями безопасности. Неизвестно, однако, в какой степени эффективность данного спермицида отражает сниженную фертильность участниц, треть из которых находилась в возрасте 40-44 лет, а две трети – в возрасте 45 лет и старше. Действительно, данные, полученные в популяциях с естественной фертильностью, свидетельствуют о том, что связанная с возрастом фертильность быстро снижается после 40 лет: половина женщин бесплодна в возрасте около 41 года и почти 90% – к 45 годам [19]. Как бы то ни было, эти цифры являются усредненными, и у отдельных женщин вероятность зачатия после 40 лет может быть выше или ниже, в зависимости от индивидуальных характеристик. Например, в исследовании, проводившемся с участием 36 женщин в возрасте 45–53 лет, было показано, что 33% из них и 61% из 177 зарегистрированных менструальных циклов характеризовались потенциальной фертильностью [20]. Это возрастное распределение было выбрано целенаправленно для обеспечения возможности оценки эффективности спермицида в популяционной выборке, репрезентативной в отношении возможных характеристик пользователей спермицидов, которые отмечаются во Франции [11]. В соответствии с нашим намерением оценить участниц такими, какими они являются в повседневной гинекологической практике, мы не проводили никаких тестов для определения фактического статуса фертильности участниц до их включения в исследование. Исследователи получили возможность оценить фертильность женщин, которые выразили желание участвовать в исследовании, путем проведения обычных оценок, обычно используемых в повседневной практике у женщин старше 40 лет, обращающихся за консультацией по поводу контрацепции. В соответствии с современными руководствами по клинической оценке гормональных контрацептивов, сравнительные исследования в целом не являются обязательными, и для установления

контрацептивной эффективности достаточным считается проведение однокрупных открытых исследований с историческим контролем [21,22].

В целом наше исследование обладает определенными сильными сторонами, в число которых входят быстрый набор участниц, низкая частота отмены лечения, значимый уровень сексуальной активности, сильная приверженность участниц, о которой свидетельствует значимое число женщин, продолживших участие в исследовании на протяжении дополнительных 6 месяцев. Однако оно имеет и некоторые ограничения: отсутствие контрольной группы, относительно малое число участниц, небольшая продолжительность исследования, высокая доля женщин в возрасте 45 лет и старше.

Вывод

В этом исследовании впервые представлены данные, подтверждающие эффективность, безопасность и хорошую приемлемость спермицида на основе бензалкония хлорида (Фарматекс®) у женщин в возрасте 40 лет и старше. Тем не менее эффективность данного спермицида, по данным нашего исследования, удивительно высока и не согласуется с низкой эффективностью спермицидов в общей популяции, отмечаемой ВОЗ [14]. Таким образом, полученные результаты, хотя и весьма примечательные, необходимо интерпретировать с осторожностью. Требуется подтвердить их в дальнейших независимых исследованиях с оптимизированной методологией (большой размер выборки, более значительная длительность исследования, меньшее число женщин в возрасте 45 лет и старше и, возможно, использование группы контроля).

Раскрытие конфликта интересов

Доктор Серфати (Dr. Serfaty) и профессор Прилепская, главные исследователи во Франции и в России соответственно и члены научного комитета исследования, сообщили об отсутствии конфликта финансовых и некоммерческих интересов.

Профессор Гресслин (Prof. Graesslin) и профессор Бенифла (Prof. Benifla), члены научного комитета исследования, также сообщили об отсутствии у них конфликта интересов.

F. Aubin является сотрудником компании VennLife Sciences, контрактной организации лаборатории Laboratoire Innotech International, обеспечивающей статистическую и методологическую поддержку данного исследования.

F. Verriere Y. Mas, J. Escola, E. Coatantiec, F. Verriere и F. Carrois являются сотрудниками Laboratoire Innotech International, спонсора исследования и производителя исследуемого спермицидного средства.

Финансовая поддержка

Это исследование было проведено при поддержке компании Laboratoire Innotech International.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить всех женщин, которые согласились принять участие в исследовании, а также всех исследователей.

Список литературы

- Woods NF, Bachmann G. Contraception for midlife women: lack of information? *Lack Interest Lack Invest Women's Midlife Health* 2017;3:7. doi: [10.1186/s40695-017-0025-7](https://doi.org/10.1186/s40695-017-0025-7).
- Yoldemir T. Fertility in midlife women. *Climacteric* 2016;19:240–6. doi: [10.3109/13697137.2016.1164133](https://doi.org/10.3109/13697137.2016.1164133).
- Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. *J Gynecol Obstet Hum Repr* 2019;48:297–307. doi: [10.1016/j.jogob.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jogob.2019.02.006).
- FSRH Clinical Effectiveness Unit (CEU). FSRH Clinical Guideline: Contraception for Women Aged over 40 Years (August 2017, amended September 2019). <https://www.fsrh.org/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>. (Accessed June 1, 2023).
- Serfaty D. Contraception during perimenopause: the spermicides option. *J Gynecol Obstet Hu. Repr* 2017;46:211–8. doi: [10.1016/j.jogob.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jogob.2016.10.007).
- FSRH – faculty of sexual and reproductive healthcare. UK medical eligibility criteria for contraceptive USE | UKMEC April 2016 (Amended September 2019). <https://www.fsrh.org/documents/ukmec-2016/FSRH>. (Accessed June 1, 2023).
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2004;70:89–96. doi: [10.1016/j.contraception.2004.03.009](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.03.009).
- Raymond EG, Chen PL, Luoto J, Trial Group S. Contraceptive effectiveness and safety of five nonoxynol-9 spermicides: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:430–9. doi: [10.1097/01.AOG.0000113620.18395.0b](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000113620.18395.0b).
- Wilkinson D, Ramjee G, Tholandi M, Rutherford G. Nonoxynol-9 for preventing vaginal acquisition of sexually transmitted infections by women from men. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003939. doi: [10.1002/14651858.CD003939](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003939).

- [10] H. Autorite' de Sante'. Efficacite' des me'thodes contraceptives 2013. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1757924/fr/efficacite-des-methodes-contraceptivesH. (Accessed June 1, 2023).
- [11] Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C. la contraception en france : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Population & Societe's*; 2012.
- [12] Grimes DA, Lopez LM, Raymond EG, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Spermicide used alone for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD005218. doi: 10.1002/14651858.CD005218.pub4.
- [13] Toivonen J. Contraceptive methods. *Duodecim* 1987;103:552–8.
- [14] World Health Organization, Reproductive Health and Research, K4Health. Family planning: a global handbook for providers : evidence-based guidance developed through worldwide collaboration. geneva. Baltimore: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research ; John Hopkins Bloomberg School of Public Health, Center for Communication programs, Knowledge for Health Project; 2018.
- [15] Li W, Huang Z, Wu Y, Wang H, Zhou X, Xiao Z, Ding X, Xu J. Effectiveness of an optimized benzalkonium chloride gel as vaginal contraceptive: a randomized controlled trial among Chinese women. *Contraception* 2013;87:756–65. doi: 10.1016/j.contraception.2012.09.012.
- [16] Marmor D. Local spermicidal contraception. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:705– 13. doi: 10.1016/s1297-9589(01)00213-2.
- [17] Bradley SEK, Polis CB, Bankole A, Croft T. Global contraceptive failure rates: who is most at risk? *Stud Fam Plann* 2019;50:3–24. doi: 10.1111/sifp.12085.
- [18] Barnhart KT, Rosenberg MJ, MacKay HT, Bliithe DL, Higgins J, Walsh T, et al. Contraceptive efficacy of a novel spermicidal microbicide used with a diaphragm: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:577–86. doi: 10.1097/01.AOG.0000278078.45640.13.
- [19] Eijkemans MJC, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod* 2014;29:1304–12. doi: 10.1093/humrep/deu056.
- [20] Flynn AM, James P, Collins WP, Royston P. Symptothermal and hormonal markers of potential fertility in climacteric women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1987– 9. doi: 10.1016/s0002-9378(11)90560-2.
- [21] European Medicines Agency. Clinical investigation of steroid contraceptives in women – Scientific guideline. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev1 <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-steroid-contraceptives-women-scientific-guideline>. (Accessed January 8, 2021).
- [22] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Establishing effectiveness and safety for hormonal drug products intended to prevent pregnancy guidance for industry July 2019. <https://www.fda.gov/media/128792/download>. (Accessed June 1, 2023).