

приступов аритмии. Отмечена положительная динамика в сторону уменьшения частоты бессимптомных приступов фибрилляции предсердий в первой группе на 15%, а во 2-й - на 25% по сравнению с исходными значениями. Средняя продолжительность бессимптомных приступов в обеих группах оказалась меньше, чем симптомных пароксизмов (на 5,0 и 5,0 соответственно). Однако в первой группе уменьшение продолжительности было минимальным (на 0,2 минуты) по отношению к исходным значениям, а во 2-ой группе - на 1,9 минуты.

Ключевые слова: пейсмейкер, профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий, липосомальные формы фосфатидилхолина и кверцетина.

Summary

Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Uzun D.Yu. Prevent a recurrence of atrial fibrillation in elderly and senile patients with an implanted artificial drivers heart rate.

The aim of the study was to analyze the preventive efficacy of liposomal forms fosfatydlholin and quercetin in patients with non-ischemic etiology of paroxysmal atrial fibrillation after implantation pesmeyker with mode of stimulation DDD. To study included 40 patients with an implanted pacemaker in DDD mode and the presence of paroxysmal atrial fibrillation non-ischemic etiology. By the 1st group included 20 (50,0%) patients in addition to basic treatment (inhibitors of ARB, calcium antagonists, beta-blockers, aldosterone antagonists, dezagregants, diuretics, statins), carried out also considering concomitant cardiac pathology, received prophylactic (supporting) antiarrhythmic amiodarone dose of 150-450 mg / day throughout the year. The second observation group included 20 (50,0%) patients, in addition of the same base and antiarrhythmic treatment received liposomal fosfatydlholin and quercetin. "Lipin" (liposomal fosfatydlholin) was administered at 0.5 g. to 50 ml. saline was administered intravenously sodium chloride in the morning, and "Lipoflavon" (27.5 mg liposomal lecithin-standard and 0.75 mg quercetin) - intravenous evening (production association "Biolek", Kharkov, Ukraine) for 10 days every 3 months (4 courses per year). The results of the preventive effects of two modes in the frequency of symptomatic and asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation showed that in the second group were slightly more patients with symptomatic seizures arrhythmias (5,0%). Efficacy of liposomal drugs in this group was 30% higher than the traditional. Decreased duration of attacks in the first group is 0,3, and the second - 4,2 minutes. Output frequency of asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation in both groups was 35%, which is 15% lower than the frequency of symptomatic attacks of arrhythmia in the first group and 20% less than in the second. Awarded a positive trend towards reducing the frequency of asymptomatic atrial fibrillation attacks in the first group 15% and in the second - 25% compared with baseline values. The average duration of asymptomatic attacks in both groups appeared less than symptomatic paroxysmal (by 5,0 and 5,0 respectively). However, the first group of reduction was minimal duration (0,2 minutes) relative to the initial values, and the second group - 1,9 minutes.

Key words: pesmeyker, prevention of paroxysmal atrial fibrillation, liposomal form fosfatydlholin and quercetin.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терюшин

УДК 618.14-002-07

КОНТРАЦЕПТИВНЫЙ ВЫБОР ПАЦИЕНТОК: ВЛИЯНИЕ НА МАССУ ТЕЛА И МЕНСТРУАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

И.В. Лахно, О.В. Неелова, С.А. Пак, О.К. Даниленко

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Днепропетровская городская клиническая больница № 9*

Введение

Гормональная контрацепция прошла длинный путь прогрессивного развития, связанный как с совершенствованием действующих веществ и лекарственных форм, так и трансформацией взглядов женщин на необходимость профилактики нежелательной беременности. Одним из основных требований к контрацептиву является отсутствие негативного влияния на организм пациентки и ее потомство. Помимо этого важным аспектом является отсутствие побочных эффектов, обусловленных фармакологическими особенностями компонентов гормональных контрацептивов [2].

В последние годы широко используются микродозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие минимальное количество этинилэстрадиола. Тем не менее частота «мажущих» выделений и прорывных кровотечений у этого класса КОК выше в первые месяцы применения, чем у минидозированных [2, 4, 5]. Также разработан дифференцированный подход к назначению КОК с учетом тропности прогестинового компонента к специфическим прогестероновым рецепторам и взаимодействия с неспецифическими рецепторами андрогенов, эстрогенов, кортизола и альдостерона [6, 8]. Это позволяет избежать синдрома непереносимости прогестинов и реализовать возможные лечебные эффекты КОК. Метаболическая нейтральность и отсутствие влияния на задержку жидкости в организме женщины являются серьезными критериями в выборе контрацептива. К недостаткам КОК следует отнести необходимость ежедневного приема, колебания уровня стероидных компонентов КОК в плазме крови, первичный метаболизм в печени и зависимость эффекта от всасывания в кишечнике [5, 7, 9].

Определение оптимального препарата для контрацепции вопрос достаточно сложный, основанный на личных предпочтениях и

опыте врача, доверительных отношениях с пациенткой. Нами широко назначаются комбинированные гормональные контрацептивы. Наиболее частыми требованиями со стороны пользователей, определяющими приемлемость препарата, являются отсутствие влияния на массу тела, надежный контроль менструальной функции и конфиденциальность использования. Представляет интерес проведение сравнительных исследований применения микродозированных КОК, минидозированного препарата с дроспиреноном и комбинированного контрацептивного влагалищного кольца.

В качестве прогестинового компонента для микродозированных КОК некоторые фармкомпании используют гестоден. Он обладает выраженным влиянием на эндометрий, 100 % биодоступностью, антиминералокортикоидным эффектом и уменьшает уровень циркулирующего ренина [2]. Гестоден подавляет синтез рецепторов к эстрогенам в ткани молочной железы, угнетая пролиферативные процессы [4]. Позитивно влияет на систему гемостаза, нивелируя дозозависимый прокоагулянтный и фибринолитический эффект этинилэстрадиола [5]. Дроспиренон имеет меньшую активность в отношении трансформации эндометрия. Однако отличается более выраженным антиминералокортикоидным эффектом и отсутствием взаимодействия с глобулином, связывающим половые стероиды. Благодаря этому дроспиренон не имеет андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности [1, 6, 8]. Альтернативой КОК является гибкое комбинированное контрацептивное кольцо Нува Ринг для внутривлагалищного применения. Нува Ринг ежедневно высвобождает 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела на протяжении 3 недель. Кольцо удобно в использовании, так как может быть легко введено и удалено пациенткой. К известным преимуществам Нува Ринг относятся наименьшие дозы гормональных компонентов, которые не участвуют в первичном метаболизме в печени, а также контролируемое высвобождение, предотвращающее колебания уровня стероидов в плазме крови [3, 9]. Многоцентровые исследования в странах Европы и Северной Америки подтвердили высокую эффективность и комплаентность Нува Ринг [7].

Целью работы было проведение сравнительного исследования эффективности, приемлемости и переносимости пациентками комбинированного контрацептивного кольца Нува Ринг с КОК, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 300 пациенток фертильного возраста, нуждавшихся в проведении контрацептивных мероприятий. Исследование продолжалось на протяжении 12 месяцев и охватывало 13 циклов. Критериями исключения являлись: противопоказания к приему препаратов эстрогенов и прогестинов, период после аборта или завершения послеродовой лактации менее 2 месяцев, наличие в полугодовом анамнестическом интервале применения инъекционных контрацептивов, цервикальной интраэпителиальной неоплазии и использование препаратов, влияющих на метаболизм контрацептивных стероидов в течение 2 последних месяцев.

Обследованные пациентки были в возрасте от 18 до 28 лет, не имели отклонений в менструальной функции. До и после окончания работы всему контингенту проводили кольпоскопию и онкоцитологическое исследование. Сравнение проводилось по группам, включавшим 100 женщин в каждую. Пациентки I группы использовали кольцо Нува Ринг. Во II группе назначали КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, а в III – 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена. Все представленные в работе пациентки были ознакомлены с правилами использования контрацептивов. Им были розданы анкеты, в которых отражались изучаемые показатели. Оценку проводили через 1 неделю после окончания 1, 3, 6, 9 и 13 цикла использования контрацептива. Учитывалось наличие «прорывных» кровянистых выделений в период применения контрацептивного средства в виде мажущих выделений (1 прокладка или тампон в день) или кровотечения (>1 прокладки или тампона в день). Учитывали также присутствие головных болей, тошноты, болезненности молочных желез, лейкореи и вагинита. При каждом визите пациентки проводили измерение артериального давления и массы тела. Рассчитывали индекс массы тела – ИМТ (масса тела в кг/рост²). Учитывали количество контрацептивных неудач.

Результаты работы обработаны статистически методами параметрической статистики с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

Полученные результаты и их обсуждение

Представленные в исследовании пациентки имели средний возраст: 22,3±2,4 года; 23,1±2,6 года и 21,9±3,1 года в I, II и III группах соответственно (табл. 1).

**Клинико-anamnestические характеристики
обследованных пациенток**

Показатель	I группа	II группа	III группа
Возраст, годы	22,3±2,4	23,1±2,6	21,9±3,1
Масса тела, кг	65, 8±6,8	66,1±7,3	65,7±6,4
ИМТ, кг/м ²	23,9±3,6	24,1±4,6	23,8±4,2
Наличие родов в анамнезе, %	31	27	36

Все женщины были жительницами региона Восточной Украины. Средняя масса тела у обследованных составляла по группам: 65, 8±6,8 кг; 66,1±7,3 кг и 65,7±6,4 кг. Ни у одной женщины из контингента клинических групп не было эндокринной патологии, сопровождавшейся метаболическими нарушениями и ожирением. Тем не менее у 10 пациенток в I группе, 8 женщин во II группе и 11 респондентов в III группе была отмечена гиперплазия щитовидной железы, сопровождавшаяся субклиническим гипотиреозом. По-видимому, высокий уровень этой патологии среди женщин фертильного возраста обусловлен неблагоприятными экологическими условиями жизни пациенток. ИМТ составлял: 23,9±3,6 кг/м²; 24,1±4,6 кг/м² и 23,8±4,2 кг/м² в I, II и III группах соответственно (табл. 1). Из гинекологических заболеваний в анамнезе наиболее часто встречались ВЗОТ, которые были отмечены у 22,0 %, 24,0 % и 25,0 % обследованных пациенток основных клинических групп. Имели роды в анамнезе: в I группе 31 женщина, а во II и III группах 27 и 36 пациенток соответственно (табл. 1). Использовали контрацептивы в прошлом 45, 52 и 38 представительниц I, II и III клинических групп соответственно. Контрацептивные предпочтения среди всех обследованных в прошлом распределились следующим образом: ВМС – 42 (31,1 %), КОК – 30 (22,2 %), презерватив – 26 (19, 3 %), спермициды – 18 (13,3 %), мини-пили – 8 (5,9 %), инъекционные контрацептивы – 6 (4,4 %) и посткоитальные пили с левоноргестрелом – 5 (3,7 %). Эти данные демонстрируют возросший интерес и доверие украинских женщин к гормональным методам контрацепции и ее новым формам.

Среднее количество установленных эпизодов побочных эффектов комбинированных гормональных препаратов у обследованных пациенток в течение 1 цикла на протяжении всех

представленных в работе 13 циклов приема контрацептивов представлена в таблице 2.

**Побочные эффекты комбинированных гормональных
контрацептивов у обследованных пациенток
(среднее количество наблюдений в течение 1 цикла
на протяжении всего исследования)**

Название	I группа, M±m	II группа, M±m	III группа, M±m
Цефалгии	8,2±1,4	10,3±2,1 *	12,1±2,4*
Болезненность молочных желез	10,6±1,8	22,8±4,5 *	20,2±5,6*
Тошнота	2,1±0,3	14,2±3,1*	16,5±4,6 *
Лейкорейя	18,6± 4,8	5,1±0,6*	3,4±0,4 *

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с I группой (p<0,05).

Количество эпизодов цефалгий была на протяжении всех циклов применения контрацептивов: 8,2±1,4; 10,3±2,1 и 12,1±2,4 у пациенток I, II и III группы соответственно. Болезненность молочных желез составляла 10,6±1,8 случаев у пациенток, использовавших в качестве контрацептива Нува Ринг, 22,8±4,5 у женщин на фоне приема КОК с дроспиреноном и 20,2±5,6 у пользователей микродозированного КОК с гестоденом. Можно предположить большее влияние эстрогенного компонента на молочные железы у пациенток, получавших КОК. Тошнота отмечена в 2,1±0,3 случаях у представительниц I группы, а во II и III группах – в 14,2±3,1 и 16,5±4,6 случаях. Это демонстрирует преимущества интравагинального применения эстрогенного компонента гормонального контрацептива. В целом следует отметить более выраженные побочные эффекты контрацептивных стероидов, входящих в состав КОК. Лейкорейя встречалась значительно чаще в I группе – 18,6± 4,8 случаев, а во II и III группе отмечена в 5,1±0,6 и 3,4±0,4 наблюдениях. Это было связано с определенным кольпотрофическим эффектом этинилэстрадиола при непосредственном влиянии на слизистую влагалища. Необходимо отметить, что к 13 циклу количество эпизодов лейкорейи значительно уменьшалось.

В отношении влияния на контроль менструального цикла, то результаты исследования свидетельствуют о более низкой частоте

те прорывных кровотечений и мажущих выделений у пациенток во всех циклах использования Нува Ринг по сравнению с пользователями КОК (рис. 1).

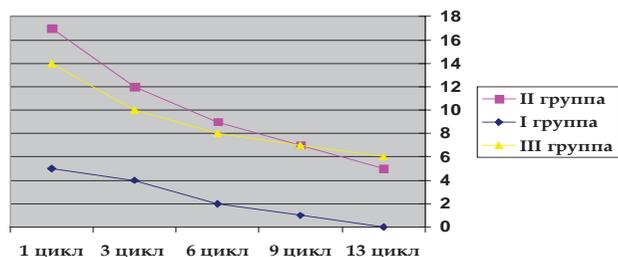


Рис. 1. Частота эпизодов прорывных кровотечений и мажущих выделений у обследованных пациенток.

По этому показателю комбинированное гормональное кольцо Нува Ринг продемонстрировало почти трехкратное превосходство по сравнению с исследуемыми КОК в первые циклы применения ($p < 0,05$). Несмотря на тенденцию к уменьшению прорывных кровотечений и мажущих выделений во II и III группах не отмечалось полной редукции указанных явлений даже к 1 году использования.

Изучение динамики массы тела у пациенток основных клинических групп не продемонстрировало статистически значимых отличий даже к окончанию исследования. Средняя прибавка массы составила: $0,36 \pm 0,02$ кг, $0,34 \pm 0,02$ кг и $0,38 \pm 0,04$ кг у пациенток I, II и III групп соответственно. По-видимому, примененные в работе контрацептивы не способствовали задержке жидкости в организме пациенток и были метаболически нейтральными.

В процессе работы были зарегистрированы 3 контрацептивные неудачи, которые равномерно распределились по группам. Следовательно, представленные контрацептивные средства продемонстрировали одинаковую эффективность.

Выводы

1. Комбинированное гормональное кольцо Нува Ринг обладает меньшим количеством побочных эффектов и лучшим менструальным контролем по сравнению с минидозированным КОК с дроспиреноном и микродозированным КОК с гестоденом.

2. Нува Ринг практически не оказывает влияния на массу тела пациенток, как и КОК с дроспиреноном и гестоденом.

3. Применение Нува Ринг является высокоэффективным и безопасным методом контрацепции.

Литература

1. Ляхно И.В. Инновационные научно-исследовательские проекты фирмы Шеринг АГ в области здравоохранения / И.В. Ляхно // *Medicus Amicus*. – 2004. – № 1. – С. 13-14.
2. Ляхно И.В. Надежная и безопасная контрацепция / И.В. Ляхно // *Medicus Amicus*. – 2004. – № 3. – С. 6.
3. Dieben T.O. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring / T.O. Dieben, F.J. Roumen, D. Apter // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P. 585-593.
4. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antiminerocorticoid and antiandrogenic effects / J.M. Foidart // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. – 2000. – Vol. 5, Suppl. 3. – P. 25-33.
5. Gupta S. Weight gain on the combined pill – is it real? / S. Gupta // *Hum. Reprod. Update*. – 2000. – Vol. 6. – P. 427-431.
6. Keam S.J. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive / S.J. Keam, A.J. Wagstaff // *Treat Endocrinol.* – 2003. – Vol. 2. – P. 49-70.
7. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial / K. Oddsson, B. Lelijfers-Fischer, N.R. de Melo [et al.] // *Contraception*. – 2005. – Vol. 71. – P. 176-182.
8. Parsey K.S. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen / K.S. Parsey, A. Pong // *Contraception*. – 2000. – Vol. 61. – P. 105-111.
9. Timmer C.J. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring / C.J. Timmer, T.M. Mulders // *Clin. Pharmacokinet.* – 2000. – Vol. 39. – P. 233-242.

Резюме

Ляхно І.В., Неєлова О.В., Пак С.А., Даниленко О.К. Контрацептивний вибір пацієнток : вплив на масу тіла і менструальний контроль.

Проведено дослідження ефективності, наявності побічних ефектів і переносимості пацієнтками вагінального комбінованого гормонального кільця Нува Ринг порівняно з мінідозованим КОК з дроспиреноном і мікродозованим КОК з гестоденом. Показана краща переносимість пацієнтками застосування Нува Ринг за рахунок меншої кількості небажаних системних ефектів контрацептивних стероїдів, більш надійного менструального контролю та

аналогічного представленим в роботі КОК відсутності впливу на масу тіла. Нува Ринг є високоефективним і безпечним методом контрацепції.

Ключові слова: контрацепція, побічні ефекти, менструальний контроль, маса тіла, Нува Ринг.

Резюме

Лахно И.В., Неелова О.В., Пак С.А., Даниленко О.К. *Контрацептивный выбор пациенток: влияние на массу тела и менструальный контроль.*

Проведено исследование эффективности, наличия побочных эффектов и переносимости пациентками влагалищного комбинированного гормонального кольца Нува Ринг по сравнению с минидозированным КОК с дроспиреноном и микродозированным КОК с гестоденом. Показана лучшая переносимость пациентками применения Нува Ринг за счет меньшего количества нежелательных системных эффектов контрацептивных стероидов, более надежного менструального контроля и аналогичного представленным в работе КОК отсутствия влияния на массу тела. Нува Ринг является высокоэффективным и безопасным методом контрацепции.

Ключевые слова: контрацепция, побочные эффекты, менструальный контроль, масса тела, Нува Ринг.

Summary

Lakhno I.V., Neelova O.V., Pak S.A., Danilenko O.K. *Patients contraceptive choice: influence on body weight and menstrual control.*

It was performed the investigation of efficacy, side effects assessment and acceptability of vaginal combined hormonal ring Nuva Ring comparatively to drospirenone- and gestodene-containing combined pills. It was shown better patients tolerance because of the less side-effects, more competent menstrual control and the most absolute absence of the body weight gain. Nuva Ring is an effective and safe method of contraception.

Key words: contraception, side effects, menstrual control, body weight, Nuva Ring.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.В. Грищенко

УДК 615.454.1:54.061/.062

ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ КЕТОКОНАЗОЛУ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

Н.П. Половко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Важливим етапом впровадження у виробництво лікарських засобів є їх стандартизація, в тому числі визначення умов та терміну зберігання. За результатами попередніх досліджень було розроблено склад та технологію лікарського засобу з кетоконазолом у формі гелю, основа якого містить карбомер та комплекс гідрофільних неводних розчинників [3].

Метою даної роботи було вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей гелю кетоконазолу в процесі зберігання.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення стабільності гелю були використані методи фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень у відповідності до вимог ДФУ по загальноприйнятним методикам: опис, рН, однорідність, маса вмісту контейнеру, тощо [1]. Ідентифікацію пропіленгліколю проводили методом ТШХ по появі на хроматограмах плям, які за положенням та розміром відповідають хроматограмам препарату порівняння (Rf 0,7). Етанол, гліцерин та ПЕО-400 ідентифікували за якісними реакціями. Ідентифікацію та кількісне визначення кетоконазолу проводили спектрофотометричним методом. Кількісне визначення гідрофільних неводних розчинників – гліцерину, етанолу та пропіленгліколю в розробленому препараті проводили методом газової хроматографії [1, 5].

Визначення показників в'язкості, згідно вимог ДФУ, проводили на ротатійному віскозиметрі BROOKFIELD НВ DV-II PRO (США) по 20 об/хв. в діапазоні температур від 2 до 40°C [1]. Необхідну температуру забезпечували за допомогою ультратермостата, що входить в комплектацію віскозиметру.

Отримані результати та їх обговорення

Дослідження стабільності якісних та кількісних характеристик гелю кетоконазолу в процесі зберігання проводилось при