

Abstract. The species composition of the microflora of the genitourinary system of women is normal and in association with viral agents in pathological changes. For carrying out of experiments, women aged 18 to 60 years were examined by culture method and using PCR with real-time results detection. According to the results of the survey, it was found that among 395 women in 134 women found normocytosis and in 261 women – dysbiosis of the urogenital tract, while there was a rapid decrease in the useful representatives of the genus *Lactobacillus spp.*

It has been shown that in women with objective and subjective symptoms of UGT in the first age group, the main etiologic agents are *Ureaplasma urealyticum* (14%), *Gardnerella vaginalis* (13.2%), and microorganisms such as *Candida alb.* (14.8%), *S. agalactiae* (9.25%) and *E. coli* – 8.3%. In women aged 26-45, the main pathogens are also classical vaginosis *Ureaplasma urealyticum* – 15.6% and *Gardnerella vaginalis* – 11.75%, and facultative-anaerobic and aerobic microflora – *Candida alb.* – 16.2%, *K. pneumonia* – 11.6% and *E. coli* – 9.4%.

With age, the level of estrogen and the amount of lactobacilli decrease, which leads to a gradual increase in pH to neutral, which stimulates the increase in the number of yeast-like fungi and contamination by microorganisms of the intestinal and coccal groups. That is, in women of this group candidiasis develops due to the presence of mixed flora and dysbiotic disorders. Therefore, in the age group of 46-60 years, compared with the previous one, the frequency of isolation of clinical isolates *Candida alb.* – 12.6%, *E. coli* – 12.1% and *K. pneumoniae* – 11.45% increase.

Most commonly, they were isolated among the studied group of women: *Human Papilloma Virus* of High Oncogenic Risk (HPV VOR) – types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67 (37.2%), *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* in clinically significant amounts $> 10^4$ – 19.5%, *Candida spp.* in the number $> 10^3$ – 12.8%, *Cytomegalovirus* (CMV) 8.1%, *Chlamydia trachomatis* – 6%, *Herpes Simplex virus* (HSV1.2) – 5.3%, *Trichomonas vaginalis* – 4.8%, *Mycoplasma hominis* in quantities $> 10^4$ – 3.5% and *Neisseria gonorrhoeae* – 2.8%.

It has been shown that in the vast majority of cases (58%) the pathogens were detected in the form of the association of several microorganisms, it should be noted that the highest percentage was the association of bacteria with viral nature agents (32%) and bacteria with yeast-like fungi of the genus *Candida spp.* (26%). Monoinfection of viral etiology (18%), mainly represented by HPV VOR.

It was noted that among all types 16, 18, 39 and 31 (26.3%, 15.7%, 11.6% and 10.1% respectively) were identified more frequently. In the course of our research, the most commonly detected human papillomavirus 16 and 18 types, which coincides with the results of the authors of other studies.

The experimental data obtained are of practical interest since they can be used for further study of the ratio of opportunistic, pathogenic microflora and reproductive system viruses of women, for the development of preventive and curative measures, and prevention of excretion of urogenital infections and pathologies of reproductive function of women.

Key words: real time PCR, urogenital tract, microflora, reproductive age.

Рецензент – проф. Громова А. М.
Стаття надійшла 02.12.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-193-199

УДК 616.125 – 008.313 – 005.6 – 036.3 – 085: 615.273

Ханюков О. О., Єгудіна Є. Д., Сапожниченко Л. В., Калашникова О. С., Бублій Р. В.

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ДАБІГАТРАНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ, ТРОМБОЗОМ ВУШОК ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ВИСОКИМ РИЗИКОМ ГЕМОРАГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України» (м. Дніпро)

s.lyuda@i.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР кафедри «Особливості структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця в поєднанні з коморбідними станами», № державної реєстрації 0117U004729, термін виконання 01.2017-12.2020.

Вступ. Фібриляція і тріпотіння передсердь (ФП і ТП) – це одні з найпоширеніших порушень ритму серця. Поширеність фібриляції передсердь в загальній популяції становить 1-2% і підвищується з віком – від < 0,5% у віці 40-50 років до 5-15% у віці 80 років. У чоловіків ФП розвивається частіше, ніж у жінок [1]. Актуальність проблеми фібриляції передсердь також пов'язана з п'ятикратним підвищенням ризику розвитку ішемічного інсульту, триразовим ризиком розвитку хронічної серцевої недостатності, підвищенням смертності. Кардіоемболічний інсульт, який виникає у хворих на фібриляцію передсердь, протікає важче

і супроводжується більш високою інвалідизацією та летальністю, ніж атеротромботичний підтип інсульту [2]. Відновлення синусового ритму шляхом проведення електричної кардіоверсії залишається однією із найбільш необхідних процедур у хворих на фібриляцію та тріпотіння передсердь. Однак ризик тромбоемболічних ускладнень, асоційований з кардіоверсією, дуже високий і може становити 5% у хворих без антикоагулянтної терапії [3].

Одним із підходів, за даними наглядових когортних досліджень, стало призначення антагоністів вітаміну К із цільовим значенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0 – 3,0 протягом 3 тижнів перед кардіоверсією і з подальшою терапією не менше 4 тижнів. Ці рекомендації засновані на результатах систематичного огляду 18 досліджень, які показали, що ризик інсульту або системних тромбоемболічних ускладнень значно нижчий у пацієнтів, які отримують антикоагулянти до електричної кар-

Таблиця 1.
Клінічна характеристика пацієнтів із фібриляцією передсердь

Показники		Кількість хворих (% або М ± m)
Кількість		70 (100,0%)
Стать	чоловіча	40 (57,14%)
	жіноча	30 (42,86%)
Середній вік, роки		63,3 ± 2,53
Зріст (см)		174,0 ± 8,39
Середній ІМТ		31,2 ± 2,79
ІМТ > 30		42 (60%)
Стабільна стенокардія напруги		23 (33,3%)
ФК стенокардії	2 ф.к.	17 (75%)
	3 ф.к.	6 (25%)
Гіпертонічна хвороба		56 (80%)
Стадія ГХ	2 стадія	42 (75%)
	3 стадія	14 (25%)
Ступінь ГХ	1 ступінь	12 (25%)
	2 ступінь	28 (60%)
	3 ступінь	7 (15%)
ХСН		70 (100%)
ХСН	ФК II	53 (75,7%)
	ФК III	17 (24,3%)
Цукровий діабет		9 (13,3%)
Патологія периферичних судин		58 (83,3%)
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі		5 (7,2%)
Коморбідна патологія	Захворювання органів дихання	32 (46,7%)
	Ниркова/печінкова недостатність	6 (8,6%)
ЧШС, за 1 хв.		88,9 ± 12,7
САТ, мм рт.ст.		131,5 ± 8,78
ДАТ, мм рт.ст.		83,2 ± 5,23

діоверсії, ніж у тих, хто не отримував антикоагулянтів – 0,3% проти 2,0% (ОР 0,16, 95% ДІ 0,05-0,48) [4]. Другий підхід – безпосереднє виключення внутрішньосерцевого тромбозу, зокрема тромбозу вушка лівого передсердя, за допомогою черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕКГ) зі скороченим терміном антикоагулянтної підготовки перед кардіоверсією [5]. Згідно з оновленими рекомендаціями Європейської асоціації ритму серця щодо антикоагуляційної терапії при фібриляції передсердь, дабігатран етексилат, ривароксабан і апіксабан – препарати вибору для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих із неклапанною ФП, і здебільшого доцільне їхнє застосування, ніж традиційних антагоністів вітаміну К [6].

При субаналізі досліджень було виявлено, що дабігатран, ривароксабан і апіксабан також можуть бути використані в разі тривалої підготовки до електричної кардіоверсії [7,8,9]. Дослідження RE-LY (Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation) показали ефективність і безпеку використання доз дабігатрану 150 мг 2 рази на добу і 110

мг 2 рази на добу, порівняно з варфарином, для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з неклапанною ФП [10]. Але необхідні подальші дослідження, що дозволять ефективно та безпечно використовувати прямий інгібітор тромбіна дабігатран етексилата в клінічній практиці.

Таким чином, ефективність та безпечність використання дабігатран етексилата в профілактиці тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь на сьогодні є актуальною проблемою та потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження: оцінити ефективність та безпечність призначення дабігатрану у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (ФП), тромбозом вушок передсердь та високим геморагічним ризиком.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження було включено 70 пацієнтів, що мали неклапанну ФП та тромбоз вушок передсердь і отримували дозу дабігатрану 150 мг або 110 мг двічі на день у вигляді антикоагулянтної терапії залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ризику кровотечі. Середній вік пацієнтів склав 64±9 років, кількість чоловіків – 40, жінок – 30, з персистентною формою ФП – 65 пацієнт, із постійною – 5. Загальний стаж фібриляції передсердь склав близько 6 місяців (0,5±0,07 роки). ФП діагностували на основі таких захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба (ГХ) та ІХС у поєднанні з ГХ. Основним захворюванням у 23 пацієнтів встановлено ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу), серед яких у 9 хворих спостерігалась ІХС у поєднанні з ГХ. Гіпертонічна хвороба діагностована у 56 хворих. Середня тривалість ІХС 5,41±0,81 роки. У 42 (75%) пацієнтів спостерігалась ГХ II ступеня, у 14 (25%) – III ступеня. Загальний анамнез гіпертонічної хвороби склав 7,97±0,65 роки. ХСН II функціонального класу за класифікацією NYHA виявлена у 53 хворих, III функціонального класу – у 17 хворих. За класифікацією EHRA встановлено I ФК у 5 пацієнтів із ФП, II ФК – у 53 пацієнтів, III ФК – у 12 хворих.

При обстеженні цукровий діабет виявлено у 9 (13,3%) хворих. Ниркова та (або) печінкова дисфункція встановлена у 6 (8,6%). Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі спостерігалось у 5 (7,2%) пацієнтів, із них у 1 пацієнта вразі (табл. 1).

Діагноз ІХС, стабільна стенокардія, ГХ були установлені на підставі критеріїв ВООЗ. Верифікація діагнозу ФП персистентна та постійна форма проводили відповідно до рекомендацій Робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів [11]. На підставі Рекомендацій Української асоціації кардіологів (2017 р.) було визначено стадію та функціональний клас ХСН [12].

У дослідження не включали пацієнтів з інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, інсультом або минаючими порушеннями мозкового кровообігу тривалістю менше 6 місяців, епізодами тривалої шлуночкової тахікардії або фібриляцією шлуночків протягом останніх 2-х місяців. Крім того, із дослідження виключали хворих з кардіоміопатією, вадами серця, порушенням функції щитовидної залози (гіпертире-

оз), констриктивним перикардитом, легеневим серцем, пацієнтів із супутньою легеневою недостатністю, з онкологічними, інфекційними й ендокринними (гіпотиреоз, цукровий діабет важкого ступеня) і психічними захворюваннями, а також осіб, що страждають алкоголізмом і споживають наркотики.

Для контролю ЧШС пацієнтам із постійною формою ФП призначали β-адреноблокатори з титруванням дози або монотерапія аміодароном. При недостатньому контролі ЧШС хворим призначали дигоксин або комбінацію аміодарона з β-адреноблокатором. Для відновлення ритму пацієнти з персистентною ФП отримували аміодарон (100%).

Відповідно до рекомендацій [13,14,15] пацієнти також одержували дозу дабігатрану 150 мг або 110 мг двічі на день, залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ризику кровотечі, інгібітори АПФ, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів, за показаннями – сечогінні препарати. Термін спостереження склав в середньому 7 місяців.

Серед основних клінічних проявів ФП пацієнти відчували перебої в роботі серця, серцебиття, тахікардію, запаморочення, задишку, втрату свідомості, біль у ділянці серця, швидку стомлюваність. Клінічна діагностика хронічної серцевої недостатності ґрунтувалася на виявленні у пацієнтів суб'єктивних та об'єктивних ознак, які характерні для даного синдрому. Найбільш часто пацієнти скаржилися на задишку – 74% пацієнтів, швидку втому при фізичному навантаженні 61,4%, біль за грудиною турбував 37% пацієнтів. Об'єктивні ознаки серцевої недостатності: тахікардія у 22,9% хворих, набряки нижніх кінцівок у 21% пацієнтів. У 60 хворих одночасно спостерігались два й більше суб'єктивних та об'єктивних ознак серцевої недостатності (рис. 1).

Усім хворим, включеним у дослідження, проводили фізикальне обстеження, визначення лабораторних показників (загальний аналіз крові й сечі, біохімічне дослідження крові, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD), реєстрували електрокардіографію у 12 відведень та проводили ехокардіографічні (ЕхоКГ), доплеркардіографічне обстеження, черезстравохідну ЕхоКГ (ЧСЕКГ) за стандартною методикою з урахуванням рекомендацій Американського товариства ехокардіографії [16,17]. Здійснюючи трансторакальну ехокардіографію з верхівкового доступу в чотирикамерній позиції, вимірювали площу та об'єм лівого передсер-

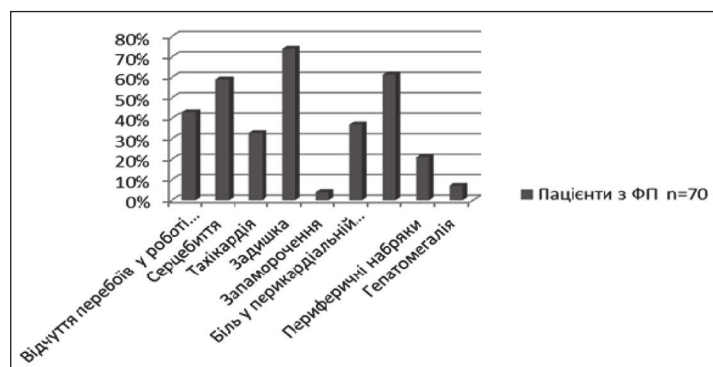


Рис. 1. Частота виявлення клінічних симптомів фібриляції передсердь та хронічної серцевої недостатності у пацієнтів групи спостереження.

Таблиця 2. Результати оцінки розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь за шкалою CHA₂DS₂-VASc

Показники	Кількість хворих (%)
Інсульт, транзиторна ішемічна атака або артеріальна тромбоемболія в анамнезі	7,2%
Вік більше ≥ 75 років	10,0%
Артеріальна гіпертензія	80,0%
Цукровий діабет	7,1%
Застійна серцева недостатність/ дисфункція лівого шлуночка (ФВ ≤ 40%)	88,6%
Судинні захворювання (інфаркт міокарда в анамнезі, периферійний атеросклероз, атеросклеротичні бляшки в аорті)	58,6%
Вік 65-74	37,1%
Жіноча стать	40,0%

дя (ЛП) та правого передсердя (ПП), у кінці систоли та діастоли лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічний (КСО), кінцеводіастолічний (КДО) об'єм ЛШ. Визначали фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Teichholz. З лівого парастернального доступу у В – і М – режимах вимірювали кінцеводіастолічний розмір (КДР) і кінцевосистолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу, масу міокарду (ММ ЛШ) та індекс ММЛШ (ІММ ЛШ), середній тиск та швидкість потоку у легеневій артерії (ЛА). Усім пацієнтам проводили ЧСЕКГ через 4 тижні від початку прийому дабігатрану. Здійснено поліпозиційне двомірне сканування вушка лівого передсердя та вушка правого передсердя з реєстрацією у двох взаємно перпендикулярних перерізах: поперечному та поздовжньому. Оцінювали наявність спонтанного ехо-контрастування, тромбів у порожнинах та вушках передсердь. Тромбом вважали помірне або гіперехогенне утворення різної щільності, форми, розмірів, рухливості, що визначалося в порожнині вушка ЛП та ПП більш ніж в одному зрізі протягом усього серцевого циклу.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась на персональному комп'ютері з використанням програмної системи "Excel for Windows-XP" і пакета програм статистичного аналізу "Statistica 6.1". Основні характеристики представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M)б стандартної помилки середньої (m), стандартного відхилення (SD), відносних величин (абс., %).

Результати дослідження та їх обговорення. Хворі, яким антикоагулянтна терапія проводилась дабігатраном, мали в середньому 3,6 бали за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Серед показників переважали застійна серцева недостатність/дисфункція лівого шлуночка з фракцією викиду ≤ 40% (1 бал), яка склала 88,6%; артеріальна гіпертензія (АГ) (1 бал) – 80,0%; судинні захворювання (1 бал) – 58,6%; жіноча стать (1 бал) – 40,0%; вік 65-74 роки (1 бал) – 37,1%; вік ≥ 75 років (2 бали) – 10,0%; інсульт, транзиторна ішемічна атака або артеріальна

тромбоемболія в анамнезі (2 бали) – 7,2%; цукровий діабет (1 бал) – 7,1% (табл. 2).

Сума балів 1 за даною шкалою (очікувана частота тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) за рік 1,3%) – 3 пацієнти (4,3%); сума балів 2 (очікувана частота ТЕУ за рік 2,2%) – 16 пацієнтів (22,9%); сума балів 3 (очікувана частота ТЕУ за рік 3,2%) – 16 пацієнтів (22,9%); сума балів 4 (очікувана частота ТЕУ за рік 4,0%) – 15 пацієнтів (21,4%); сума балів 5 (очікувана частота ТЕУ за рік 6,7%) – 14 пацієнтів (20,0%); сума балів 6 (очікувана частота ТЕУ за рік 9,8%) – 6 пацієнтів (8,6%).

За шкалою HAS-BLED для оцінки ризику кровотеч при ФП отримано такі результати: пацієнти з АГ – 80,0%; прийом антиагрегантів, нестероїдних протизапальних засобів/алкоголізм – 45,7%; вік старше 65 років – 44,3%; порушення функції нирок/печінки – 8,6%; інсульт – 7,2%; кровотечі – 0; лабільність міжнародного нормалізованого співвідношення – 0. Кількість пацієнтів з високим ризиком кровотечі (3 і більше бали за шкалою HAS-BLED) становила 18 (25,7%) (табл. 3).

Таблиця 3.

Результати оцінки ризику розвитку кровотечі за шкалою HAS-BLED у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Показники	Кількість хворих (%)
Гіпертонія	56 (80%)
Порушення функції печінки/нирок	6 (8,6%)
Інсульт в анамнезі	5 (7,2%)
Кровотечі	62 (88,6%)
Лабільне МНО	41 (58,6%)
Вік 65-74	26 (37,1%)
Прийом НПЗП	30 (45,7%)
Зловживання алкоголем	30 (45,7%)

Розподіл пацієнтів за ризиком ТЕУ за шкалою CHA2DS2-VASc і ризиком геморагічних ускладнень за шкалою HAS-BLED представлені в таблиці 4.

Швидкість клубочкової фільтрації понад 90 мл/хв. була лише у 10 (14,3%) пацієнтів, у переважній більшості пацієнтів – 56 (80%) спостерігалось помірне її зниження, у 4 (5,7%) пацієнтів нашого дослідження

Таблиця 4.

Ризик ТЕУ та геморагічних ускладнень у пацієнтів із ФП, абс (%)

Показник	Пацієнти з ФП, n=70
CHA2DS2-VASc	
CHA2DS2-VASc 0 балів	0
CHA2DS2-VASc 1 бал	3 (4,3%)
CHA2DS2-VASc 2 бали	16 (22,9%)
CHA2DS2-VASc 3 бали і більше	51 (72,8%)
HAS-BLED	
HAS-BLED 0 балів	1 (1,42%)
HAS-BLED 1 бал	5 (7,14%)
HAS-BLED 2 бали	46 (65,74%)
HAS-BLED 3 бали і більше	18 (25,7%)

Таблиця 5.

Основні ехокардіографічні показники серця у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Показник		Результат
ПП	Площа, см ²	20,7 ± 2,95
	Індекс площі, см ² /м ²	10,1 ± 1,1
ПШ КДР, см		2,7 ± 1,05
ЛП	Розмір, см	4,4 ± 1,3
	Площа, см ²	24,8 ± 2,77
	Індекс ЛП, см ² /м ²	3,8 ± 1,9
ЛА	Середній тиск, мм.рт.ст	48,4 ± 5,33
	Швидкість потоку, см/сек	82,9 ± 10,5
КСР ЛШ, см		3,8 ± 1,6
КДР ЛШ, см		5,4 ± 1,05
КСО ЛШ, мл		66,2 ± 5,88
КДО ЛШ, мл		146,7 ± 4,48
ТМШП, см		1,40 ± 0,02
ТЗС(д) ЛШ, см		1,16 ± 0,02
ФВ ЛШ, %		58,06 ± 1,11
Маса міокарду ЛШ, г		291,5 ± 10,89
Індекс маси міокарду ЛШ, г/м ²		136,8 ± 5,1

спостерігалось зниження ШКФ до 30-59%. При цьому 5% (3 пацієнта) мали ШКФ < 50 мл/хв. Дана категорія пацієнтів отримувала дозу дабігатрану 110 мг 2 рази в день.

На фоні прискорення серцевого ритму при нерегулярності збудження шлуночків на тлі фібриляції передсердь відбуваються зміни геометрії і механіки внутрішньосерцевих структур, особливо ЛП та ЛШ. За даними ехокардіографії були отримані наступні результати: (табл. 5).

Під час аналізу ехокардіографічних показників, що характеризують ЛП та ПП, спостерігалось збільшення їх розміру та площі, а також індексованого показника. У всіх хворих на ФП встановлено достовірне збільшення КДР, КСР, КСО, КДО. Дані показники ЛШ у середньому на 15% і більше перевищували норму.

Також усім пацієнтам було проведено черезстраховідну ЕхоКГ. Формування тромбів у вушці лівого передсердя спостерігалось у 67 пацієнтів (95,7%) та у більшості з них тромби були організованими – 64 пацієнти, що складає 95,5% (табл. 6).

Серед 70 пацієнтів з персистентною та постійною неклапанною ФП, яким було проведено ЧСЕКГ, в одному з двох вушок тромби спостерігалися у 70 (100%) пацієнтів. У 67 (95,7%) випадках тромби локалізувалися у вушку ЛП, серед яких більшість (64; 95,5%) були організованими. У вушку ПП тромби сформувалися у 3 (4,3%) хворих, у 2 (66,6%) із них вони були організованими. У жодного хворого не виявлено тромбів у порожнинах передсердь, а спонтанне ехо-

Таблиця 6.

Морфологічна характеристика тромбів у вушках передсердь

Показник	Частота виявлення показника, абс. (%), у пацієнтів із локалізацією тромбів		
	ВЛП (n=67)	ВПП (n=3)	Усього (n=70)
Організовані тромби	64 (95,5%)*	2 (66,6%)*	66 (94,3%)
Неорганізовані тромби	3 (4,5%)	1 (33,3%)	4 (5,7%)

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з локалізацією тромбів у ВЛП та ВПП (P<0,05). ВЛП – вушко лівого передсердя; ВПП – вушко правого передсердя.

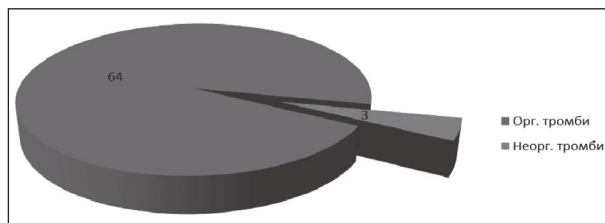


Рис. 2. Морфологічна характеристика тромбів у вушку лівого передсердя.

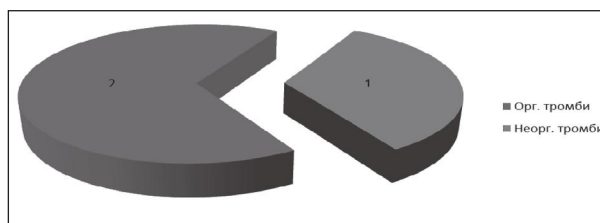


Рис. 3. Морфологічна характеристика тромбів у вушку правого передсердя.

контрастування діагностовано в кожному випадку. Серед обстежених із тромбозом вушка ЛП або вушка ПП більше було осіб із організованими тромбами (рис. 2, 3).

В проспективному рандомізованому дослідженні III фази RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) – порівняння ефективності дабігатрану в дозах 110 та 150 мг 2 рази на добу і варфарину (МНО 2–3) для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих із фібриляцією передсердь встановлено, що ризик виникнення кровотеч залежав від віку хворих. У пацієнтів до 65 років ризик розвитку важких кровотеч був нижчий на фоні прийому обох доз дабігатрану в порівнянні з варфарином (0,71, 0,79 та 2,27% на рік для дабігатрану в дозах 110, 150 мг і варфарину відповідно) [18,19]. Важких кровотеч не відмічалось, малі кровотечі виникли у 5 (7,1%) хворих. Частота інсультів та емболій склала 1,69% на рік в групі варфарину та 1,53% на рік в групі пацієнтів, які приймали дабігатран у дозі 110 мг 2 рази на добу (відношення шансів [ВШ] = 0,91; 95% ДІ – 0,74–1,11; $p < 0,001$). В групі пацієнтів які отримували дабігатран в дозі 150 мг 2 рази на добу, частота інсультів та емболій склала 1,11% (ВШ = 0,66; 95% ДІ – 0,53–0,82; $p < 0,001$) [18,19]. За період спостереження тромбоемболічне ускладнення (гостре порушення мозкового кровообігу) спостерігалось в одного пацієнта, яке виникло при відновленні синусового ритму методом електроімпульсної терапії.

Висновки

1. Серед клінічних проявів у пацієнтів із фібриляцією передсердь переважали задишка (74%), швидка втома при фізичному навантаженні (61,4%) та серцебиття (55%).

2. Пацієнти з фібриляцією передсердь неклапанного генезу та тромбозом вушок передсердь мали в середньому 3,6 бали за шкалою CHA₂DS₂-VASc та 25,7% із них відносились до групи високого ризику за шкалою HAS-BLED.

3. Пацієнтам із неклапанною фібриляцією передсердь обов'язково необхідно проводити черезстраховідну ехокардіографію з візуалізацією вушок обох передсердь через 4 тижні прийому дабігатрану з метою виявлення тромбозу.

4. Використання дози дабігатрану 150 мг або 110 мг двічі на день є ефективним та безпечним у профілактиці ТЕУ у пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу, тромбозом вушок передсердь та високим ризиком геморагічних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження RE-LY, а також отримані нами данні показали можливість безпечного використання дабігатрану етаксілату у пацієнтів із ФП та високим ризиком виникнення геморагічних ускладнень при одночасно високому ризику тромбоемболічних ускладнень. Однак залишається питання безпечності тривалого прийому дабігатрану, а також тривалість підготовки хворого до кардіоверсії.

Література

- Klein A, Grimm R, Murray D, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(19):1411-20.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur. Heart J.* 2018;39(16):1330-93.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123(2):131-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(19):1998-2006. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.025
- Flaker G, Lopes RD, Al Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(11):1082-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.062
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* DOI: 10.1093/eurheartj/ehv676. Published online ahead of print 24 December 2015.
- Tang T, Liu J, Zuo K, Cheng J, Chen L, Lu C, et al. Genotype-Guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20:387-94.
- van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F, Daly AK, Manolopoulos VG, de Boer A, et al. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics.* 2009;10:1687-95.
- Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost.* 2009;102:268-78.
- Diahnostyka ta likuvannya fibrylyatsiyi peredserd. Rekomendatsiyi robochoyi hrupy po porushennyakh sertsevoho rytmu Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrainy. Kyiv: 2011. 160 s. [in Ukrainian].
- Voronkov LH, Amosova KM, Dzyak HV. Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrainy z diahnostryky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti. Dodatok № 1 do zhurnalu «Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany». 2017;1:6-66. [in Ukrainian].

13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
14. 2016 ESC for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2017;1(141):7-81.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
16. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination in Children and All Patients with Congenital Heart Disease, *JASE*, 2018.
17. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiography Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, *JASE*, September 2013.
18. Avezum A, Oliveira GBF, Diaz R, Hermosillo JAG, Oldgren J, Ripoll EF, et al. Efficacy and safety of dabigatran versus warfarin from the RE-LY trial. *Open Heart*. 2018 Jun;27;5(1):e000800. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000800
19. Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 May;45(4):550-6. DOI: 10.1007/s11239-018-1622-5

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ДАБІГАТРАНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ, ТРОМБОЗОМ ВУШОК ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ВИСОКИМ РИЗИКОМ ГЕМОРАГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Ханюков О. О., Егудіна Є. Д., Сапожниченко Л. В., Калашникова О. С., Бублій Р. В.

Резюме. Актуальність проблеми фібриляції передсердь обумовлена значною поширеністю даної аритмії, а також пов'язана з п'ятикратним підвищенням ризику розвитку кардіоемболічного інсульту. Поява нових оральних антикоагулянтів, зокрема дабігатрану етаксилату, потребує подальших досліджень, які дозволять ефективно та безпечно використовувати прямий інгібітор тромбіну в профілактиці тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь. У дослідження включено 70 пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь та тромбозом вушок передсердь, які у вигляді антикоагулянтної терапії отримували дозу дабігатрану 150 мг або 110 мг двічі на день залежно від швидкості клубочкової фільтрації та ризику кровотечі. Встановлено, що пацієнти з фібриляцією передсердь неклапанного генезу та тромбозом вушок передсердь мали в середньому 3,6 бали за шкалою CHA2DS2-VASc та 25,7% із них відносились до групи високого ризику за шкалою HAS-BLED. Використання дози дабігатрану 150 мг або 110 мг двічі на день ефективно та безпечно в профілактиці тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу, тромбозом вушок передсердь та високим ризиком геморагічних ускладнень.

Ключові слова: фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення, дабігатран.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ТРОМБОЗОМ УШЕК ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ханюков А. А., Егудина Е. Д., Сапожниченко Л. В., Калашникова О. С., Бублий Р. В.

Резюме. Актуальность проблемы фибрилляции предсердий обусловлена значительной распространенностью данной аритмии, а также связана с пятикратным повышением риска развития кардиоэмболического инсульта. Появление новых оральных антикоагулянтов, в частности дабигатрана этаксилата, требует дальнейших исследований, которые позволят эффективно и безопасно использовать прямой ингибитор тромбина в профилактике тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. В исследование включено 70 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом ушек предсердий, которые в виде антикоагулянтной терапии получали дабигатран в дозе 150 мг или 110 мг дважды в день в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и риска возникновения кровотечения. Установлено, что пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза и тромбозом ушек предсердий имели в среднем 3,6 балла по шкале CHA2DS2-VASc и 25,7% из них относились к группе высокого риска по шкале HAS-BLED. Использование дабигатрана в дозе 150 мг или 110 мг дважды в день эффективно и безопасно в профилактике тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза, тромбозом ушек предсердий и высоким риском геморагических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоемболические осложнения, дабигатран.

EXPERIENCE OF DABIGATRAN USE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION, ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS AND HIGH RISK OF HEMORAGIC COMPLICATIONS

Khaniukov O. O., Yehudina Ye. D., Sapozhnychenko L. V., Kalashnykova O. S., Bublik R. V.

Abstract. The relevance of the atrial fibrillation (AF) problem is resulted from the significant prevalence of this arrhythmia, and also is associated with a fivefold increase in the developing of cardioembolic stroke risk. The appearance of new oral anticoagulants, in particular, dabigatran etaxilate, requires further research that will allow the effective and safe use of the direct inhibitor of thrombin – dabigatran etexilate in preventing thromboembolic complications (TEC) in patients with AF.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of dabigatran administration in patients with non-valvular AF, atrial appendage thrombosis and high hemorrhagic risk.

Results. The study included 70 patients with non-valvular AF and atrial appendages thrombosis received anti-coagulant therapy in oral dose of dabigatran 150 mg or 110 mg twice daily, depending on the glomerular filtration rate and the risk of bleeding. The average age of patients was 64 ± 9 years, the number of males – 40, females – 30. Number of patients with persistent AF were 65, with permanent – 5. The total experience of AF was about 6 months (0,5 ± 0,07 years). The main disease in 23 patients was coronary artery disease (stable angina pectoris II-III functional class), of which 9 patients had coronary artery disease in combination with arterial hypertension (AH). AH is

diagnosed in 56 patients. Chronic heart failure (CHF) II function class (FC) according to NYHA classification was found in 53 patients, III FC – in 17 patients. According to the EHRA classification I FC was established in 5 patients with AF, II FC – in 53 patients, III FC – in 12 patients. At examination, diabetes mellitus was found in 9 (13.3%) patients. The renal and / or hepatic dysfunction is found in 6 (8.6%). An acute impairment of cerebral circulation in anamnesis was observed in 5 (7.2%) patients, of which 1 patient has this violation for the second time. It was found that patients with AF with non-valvular origin and atrial appendages thrombosis had an average of 3.6 points on CHA2DS2-VASc scale and 25.7% of them were referred to the high-risk group on the HAS-BLED scale. Patients with non-valvular AF necessarily need to be carried out through esophageal echocardiography with visualization of the atrium appendages in 4 weeks after receiving dabigatran in order to detect thrombosis.

Conclusion. The use of dabigatran 150 mg or 110 mg twice daily is effective and safe in the prevention of TEC in patients with non-valvular origin AF, atrial appendage thrombosis and high risk of hemorrhagic complications.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, dabigatran.

Рецензент – проф. Катеринчук І. П.
Стаття надійшла 21.01.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-199-202

УДК 618.17-008.8-008.64-039.11:577.17

¹Чайка К. В., ¹Шалько М. Н., ¹Степаненко Т. О., ²Загородня О. С.

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З РАННЬОЮ МЕНОПАУЗОЮ

¹Національна академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ)

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

gyner2007@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика «Визначення ролі коморбідних станів в процесі формування безплідного шлюбу для оптимізації заходів по збереженню репродуктивного, соматичного здоров'я жінок та їх потомства» (№ державної реєстрації 0117U002470).

Вступ. Ранньою менопаузою є припинення менструальної функції до 40 років. Практичне значення цього поняття полягає у невизначеності факторів ризику, тобто не прогнозованості патології, та ураження жінок найбільш активного соціального віку. Серед можливих етіологічних чинників розглядають шкідливі звички (насамперед – паління), оперативні втручання на яєчниках лапароскопічним доступом [1], переважно за рахунок термічного впливу на гормонопродукуючу тканину, спадкова схильність тощо. Раннє виснаження функції яєчників не просто раннім припиненням менструації, якщо розглядати його з позицій теорії еуестрогенемії, може потенціювати дію інших чинників ризику ураження органів та систем організму, серцево-судинної зокрема, що спонукає до пошуку нових прогностичних критеріїв цього захворювання та розробки способу їх корекції [2]. Традиційно час настання менопаузи прогнозують за родинними особливостями перебігу клімактеричного періоду. Тим не менш, пацієнтки з раннім виснаженням яєчників мають широкий спектр факторів соматичного та репродуктивного здоров'я, професійного впливу та способу життя, значення яких дискутується, часом застосовується з спекулятивною метою.

Вперше явище раннього виснаження яєчників було описано в 30-х роках минулого століття, коли було при лабораторному дослідженні, можливості якого лише відкривались в той час, було виявлено, що частина молодих жінок з аменореєю мають високу концентрацію гонадотропних гормонів в сечі

[3]. В 1940-х роках було показано зв'язок між такими гормональними змінами та гістологічною будовою яєчника, типовою для менопаузи [4].

Гормональні зміни в організмі жінки, в цілому, є подібними до змін, типових для менопаузи. До них належать зростання концентрації фолікул стимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ), зменшення вмісту естрогенів, антимюллерового гормону (АМГ) та інгібіну В [5]. Особливого значення при цьому надають саме АМГ, розглядаючи його як найперший та найбільш чутливий маркер наближення завершення репродуктивної функції, в той час як ФСГ може мати значні коливання ще протягом тривалого часу [6]. Незважаючи на очевидну актуальність проблеми, в літературі відсутні дані щодо особливостей коливання вмісту репродуктивних гормонів та гормоноподібних субстанцій-регуляторів при ранньому припиненні функції яєчників.

Мета дослідження: вивчити особливості гормонального гомеостазу у пацієнток з ранньою менопаузою.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 214 жінок, які звернулись по медичну допомогу до гінеколога жіночих консультацій м. Києва. 74 пацієнтки мали скарги на припинення менструацій у віці до 40 років (I, основна група), 70 жінок в менопаузі, що настала у віці після 45 років (II група, порівняння) та 70 жінок віком 38-42 роки з неповною менструальною функцією (III, контрольна група). У всіх жінок було набрано венозну кров для визначення концентрації гормонів – ФСГ, естрадіолу, естрону, антимюллерового гормону (АМГ) та інгібіну В. Матеріал для дослідження – 5 мл венозної крові – у пацієнток I та II груп набирали зразу після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні, у пацієнток III групи, що мали збережену репродуктивну функцію – на 3-5 день менструального циклу. В отриманій шляхом центрифугування сироватці методом імуноферментного аналізу визначали концентрацію перелічених вище гормонів. Для проведення статистичного ана-