

later. All patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis were taking ramipril 10 mg per day, amlodipine 5 (5; 10) mg per day, atorvastatin 20 mg, basic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and metabolic therapy which includes meldonium, and L-arginine aspartate.

**Conclusions.** In patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis, the median of the total nitrogen metabolites 15 (12,5; 18)  $\mu\text{mol/l}$  was lower by 11,76 % compared to the median of patients with arterial hypertension 17 (15, 20)  $\mu\text{mol/l}$  and the ADMA median 0,78 (0,68; 0,88)  $\mu\text{mol/l}$  was higher by 21,79 % compared to the ADMA 0,61 (0,58; 0,64)  $\mu\text{mol/l}$  of patients with arterial hypertension ( $p < 0,01$ ). Inverse correlations were established between the indicators of total nitrogen metabolites and ADMA  $R = -0,82$  ( $p < 0,01$ ), the values of endothelium-dependent vasodilation and ADMA  $R = -0,79$  ( $p < 0,01$ ). In patients who took L – arginine aspartate the median of the endothelium-dependent vasodilation index 16,24 (12,42; 27,18) % was significantly higher by 9,1 % compared with the endothelium-dependent vasodilation index 14,77 (10,17; 23,56) % patients who took meldonium, and by 23,3 % higher compared with endothelium-dependent vasodilation index 12,46 (8,72; 16,11) % of patients without metabolic therapy ( $p < 0,05$ ). The median of the total nitrogen metabolites 24,1 (19,8, 24)  $\mu\text{mol/l}$  was significantly higher by 12,03 % compared with 21,2 (19,1; 23)  $\mu\text{mol/l}$  of patients receiving meldonium, and by 17,84 % higher compared to 19,8 (17,5; 21)  $\mu\text{mol/l}$  in patients without metabolic therapy ( $p < 0,05$ ). The median of the total nitrogen metabolites of patients who took L – arginine aspartate 24,1 (19,8; 24)  $\mu\text{mol/l}$  was significantly higher by 12,03 % compared with the median of patients who took meldonium 21,2 (19,1 23)  $\mu\text{mol/l}$  and by 17,84 % higher compared of patients without metabolic therapy 19,8 (17,5; 21)  $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,05$ ). ADMA median in patients who took L-arginine aspartate 0,63 [0,61; 0,73]  $\mu\text{mol/l}$  was significantly lower by 8,4% compared with the median of patients who took Meldonium 0,69 (0,62; 0,79)  $\mu\text{mol/l}$  and by 13,4 % lower compared with the median of patients without metabolic therapy ADMA 0,73 (0,64; 0,85)  $\text{mmol/l}$  ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** arterial hypertension, rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction metabolic therapy.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.  
Стаття надійшла 12.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-221-226

УДК 616.125–008.313–085: 615.273

Ханюков А. А., Сапожниченко Л. В., \*Мелещик Л. В., \*\*Балабан Ю. С.

### ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия

Министерства здравоохранения Украины» (г. Днепр)

\*Коммунальное предприятие «Днепропетровский областной центр  
кардиологии и кардиохирургии» ДОС» (г. Днепр)

\*\*Коммунальное некоммерческое предприятие «Специализированная медико-санитарная  
часть» Энергодарского городского совета Запорожской области (г. Энергодар)

s.lyuda@i.ua

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Работа является фрагментом НИР кафедры «Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца в сочетании с коморбидными состояниями», № государственной регистрации 0117U004729, срок выполнения 01.2017-12.2020.

**Вступление.** Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, встречающимся у 1-2% населения. Одним из самых действенных методов восстановления синусового ритма является электрическая кардиоверсия. Частота положительного результата электроимпульсной терапии колеблется в пределах от 70 до 96% даже у пациентов с длительно персистирующей ФП [1]. Как электрическая, так и медикаментозная кардиоверсия у больных с ФП сопровождается увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), прежде всего ишемического инсульта. Для предотвращения возможных ТЭО целесообразно назначение антикоагулянтов на протяжении 3-4 недель до и после кардиоверсии. По результатам проспективного исследования X-VerT (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events

in patients with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion) ривароксабан оказался таким же эффективным и безопасным, как и варфарин у пациентов, перенесших кардиоверсию. В исследовании было включено 1504 пациента в соотношении ривароксабан / варфарин – 2 / 1. ТЭО имели место у 5 пациентов из 978 в группе ривароксабана и у 5 пациентов из 492 в группе варфарина, что составляет 0,51% и 1,02% соответственно. Кровотечения имели место у 6 пациентов (0,6%) в группе ривароксабана и у 4 пациентов (0,8%) в группе варфарина. Таким образом, ривароксабан показал себя эффективной и безопасной альтернативой антагонистов витамина «К» при кардиоверсии [2].

Приверженность к лечению – один из факторов, влияющих на эффективность антикоагулянтной терапии, значимость которого нельзя недооценивать, особенно у больных с ФП, которые нуждаются в длительном приёме антикоагулянтов. В этой связи не вызывает сомнений и представляется весьма актуальной необходимость объективной оценки приверженности к лечению [3].

**Цель исследования:** оценить эффективность, безопасность и комплаентность использования ривароксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений во время и после электроимпульсной

терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

**Объект и методы исследования.** В исследование были включены 30 пациентов с персистирующей ФП неклапанного генеза, которым с целью восстановления синусового ритма показана электроимпульсная терапия. Антикоагулянтная терапия проводилась ривароксабаном в дозе 15-20 мг в сутки в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и риска геморрагических осложнений.

Критерии исключения: острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, заболевания миокарда и поражения клапанов сердца, злокачественные новообразования, заболевания щитовидной железы.

Средний возраст пациентов составил  $68 \pm 7$  лет. Средняя длительность фибрилляции предсердий составила около 5 месяцев ( $0,4 \pm 0,05$  года). По классификации EHRA II ФК установлен у 26 (87%) пациентов, III ФК – у 4 (13%). Стабильная стенокардия напряжения (I – III ФК) диагностирована у 13 (44%) больных. В анамнезе гипертоническая болезнь (ГБ) установлена у 23 пациентов (77%) – I стадии у 1 (3%) больного, II стадии – у 22 (74%) пациентов. Всем пациентам была диагностирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН), из них 25 (83%) имели II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA и 5 (17%) больных – III ФК по NYHA. При обследовании сахарный диабет (СД) 2 типа выявлен у 4 (13%) больных и у 4 (13%) почечная дисфункция (**таблица 1**).

Диагнозы “ишемическая болезнь сердца”, “стабильная стенокардия”, “гипертоническая болезнь” были установлены на основании критериев ВОЗ. Верификацию диагноза “фибрилляция предсердий персистирующая форма” проводили в соответствии

**Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий**

Показатель		n (%)
Пол	мужчины	15 (50%)
	женщины	15 (50%)
Средний возраст, лет		$68 \pm 7$
Класс по индексу EHRA	II – “лёгкие симптомы”	26 (87%)
	III – “выраженные симптомы”	4 (13%)
CHA2DS2-VASc (средний показатель)		4 балла
HAS-BLED (средний показатель)		2 балла
Гипертоническая болезнь		23 (77%)
Стадия ГБ:	I стадия	1 (3%)
	II стадия	22 (74%)
Хроническая сердечная недостаточность		30 (100%)
Функциональный класс по NYHA:	ФК 2	25 (83%)
	ФК 3	5 (17%)
Инфаркт миокарда		7 (23%)
Стабильная стенокардия напряжения		13 (44%)
Функциональный класс стенокардии:	ФК 1	3 (10%)
	ФК 2	8 (27%)
	ФК 3	2 (7%)
Сахарный диабет 2 тип		4 (13%)
Хроническая почечная недостаточность		4 (13%)
Скорость клубочковой фильтрации, \мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>		$73,96 \pm 1,49$



**Рисунок 1 – Вопросы анкеты для оценки приверженности к лечению ривароксабаном.**

с рекомендациями Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов [4]. На основании рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов (2017) были определены стадия и функциональный класс хронической почечной недостаточности [5].

Антикоагулянтная терапия проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [6] ривароксабаном в дозе 15-20 мг в сутки в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ более 90 мл/мин была только у 4 (13%) пациентов, у большинства пациентов – 22 (74%) наблюдалось умеренное её снижение, а у 4 (13%) пациентов нашего исследования наблюдалось снижение СКФ до 30-59%. При этом данная группа пациентов получала дозу ривароксабана 15 мг 1 раз в день. Пациенты так же принимали антиаритмические препараты: амиодарон 28 (93%) человек и соталол – 2 (7%).

Всем больным, включенным в исследование, проводили физикальное обследование, определение лабораторных показателей (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD), регистрировали электрокардиографию в 12 отведениях и проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ), доплер-кардиографическое исследование, чреспищеводную ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) по стандартной методике с учетом рекомендаций Американского общества эхокардиографии [7,8]. При отсутствии внутрисердечных тромбов и других клинических противопоказаний, производилась попытка восстановления синусового ритма путём электроимпульсной терапии (ЭИТ).

Через 12 месяцев после кардиоверсии проводился опрос, в ходе которого выяснялась длительность приема препарата респондентами, в случае прекращения приема ривароксабана уточнялась причина, наличие побочных реакций в виде кровотечений и случаев ТЭО. Сбор материала проводился путём телефонного анкетирования, применялся непрямой метод оценки приверженности к лечению (**рисунок 1**).

Статистическая обработка материалов исследований проводилась на персональном компьютере с использованием программной системы «Excel for Windows-XP» и пакета статистического анализа «Statistica 6.1». Основные характеристики представлены в виде количества наблюдений (n), средней арифметической величины (M), стандартной ошибки

средней (m), стандартного отклонения (SD), относительных величин (абс.,%).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Необходимость в длительной антикоагулянтной терапии у больных с ФП оценивалась с помощью шкалы CHA2DS2-VASc. По шкале CHA2DS2-VASc: 1 балл имел 1 (3%) пациент, 2-4 балла – 23 (77%) пациента, 5-9 баллов – 6 (20%) пациентов (**рисунок 2**).

По шкале HAS-BLED оценивался риск геморрагических осложнений: низкий риск кровотечения был выставлен 24 (80%) пациентам, высокий – 6 (20%) пациентам (**рисунок 3**).

Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил 4 и по шкале HAS-BLED – 2 балла.

Среди показателей преобладали застойная сердечная недостаточность (1 балл), которая составила 100%; артериальная гипертензия (1 балл) – 77%; сосудистые заболевания (1 балл) – 23%; женский пол (1 балл) – 50%; возраст 65-74 лет (1 балл) – 60%; возраст  $\geq 75$  лет (2 балла) – 17%; сахарный диабет (1 балл) – 13%; инсульт (2 балла) – 0 (**таблица 2**).

По шкале HAS-BLED для оценки риска кровотечения при ФП получены такие результаты: пациенты с АГ (1 балл) – 77%; возраст старше 65 лет (1 балл) – 77%; кровотечения в анамнезе (1 балл) – 30%; приём нестероидных противовоспалительных средств (1 балл) – 17%; нарушение функции почек (1 балл) – 13%; лабильность международного нормализованного соотношения (1 балл) – 7%; инсульт (1 балл) – 0% (**таблица 3**).

Выполнение кардиоверсии возможно только после исключения тромбоза в ушках предсердий. “Золотым стандартом” диагностики внутрипредсердных тромбов является чреспищеводная эхокардиография. Использование этого метода обследования позволяет снизить количество нормализационных тромбоземболий и сократить сроки подготовки больных к плановой кардиоверсии [9]. По результатам нашего исследования при проведении ЧПЭхоКГ у 20 пациентов (66%) выявлены организованные тромбы, из них – у 19 (63%) в ушке левого предсердия и у одного (3%) пациента – в ушке правого предсердия (**рисунок 4**). При отсутствии внутрипредсердных тромбов и других клинических противопоказаний, производилась попытка восстановления синусового ритма путём электроимпульсной терапии.

Ключевое значение для повышения приверженности к лечению имеет информирование больных о пользе антикоагулянтной терапии и возможных неблагоприятных последствиях ее необоснованного прекращения. Следует также максимально “упрощать” схему лечения и по возможности избегать полипрагмазии. В нескольких европейских странах был проведен опрос более 1000 больных с фибрилляцией предсердий с целью оценки их отношения к антикоагулянтной терапии [10]. Около 60% респон-

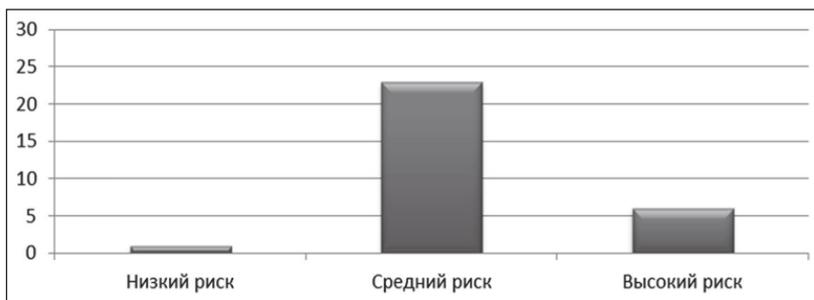


Рисунок 2 – Распределение пациентов с фибрилляцией предсердий по группам риска ТЭО согласно шкале CHA2DS2-VASc.

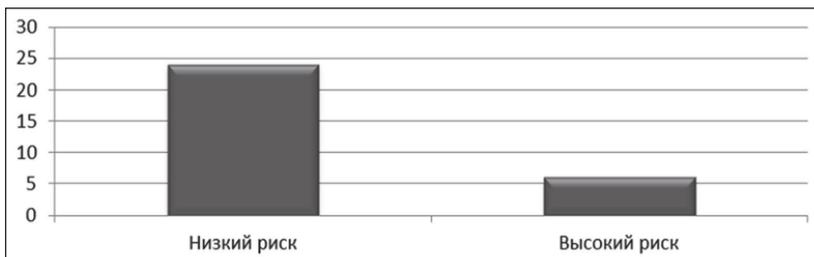


Рисунок 3 – Распределение пациентов с фибрилляцией предсердий по группам риска кровотечения согласно шкале HAS-BLED.

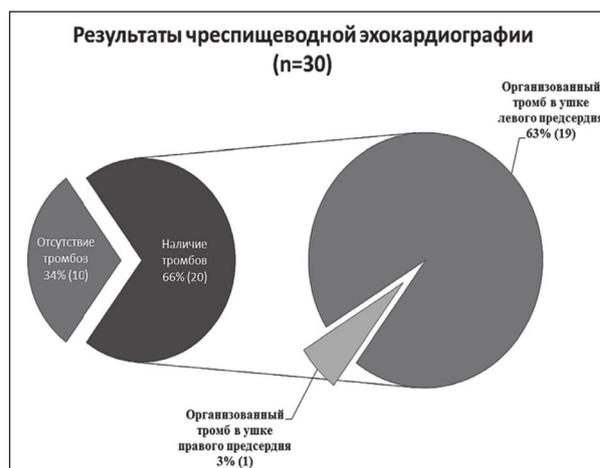


Рисунок 4 – Результаты чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с ФП перед ЭИТ.

дентов сообщили, что они хотели бы отказаться от мониторингования МНО, а 55% – положительно оценили отсутствие необходимости в подборе дозы новых пероральных антикоагулянтов. При этом 81% респондентов отдали предпочтение приему препарата один раз в сутки [11]. О важности кратности приема лекарственных средств для приверженности к лечению свидетельствуют и результаты других исследований. С. Coleman и соавт. при регрессионном мета-анализе 29 исследований показали, что при применении сердечно-сосудистых препаратов два или три раза в день приверженность к лечению была значительно ниже ( $p < 0,01$ ), чем при их приеме один раз в день [12]. В то же время приверженность к приему препаратов, которые назначали два или три раза в день, была сопоставимой [13].

Среди зарегистрированных новых пероральных антикоагулянтов только ривароксабан предназначен для приема один раз в день, в то время как дабигатран и апиксабан назначают два раза в день. Соответственно, в клинической практике можно ожидать

**Таблиця 2 – Результати оцінки ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією предсердий по шкалі CHA2DS2-VASc**

Показатели	Количество пациентов (%)
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе (2 балла)	0%
Возраст ≥ 75 лет (2 балла)	5 (17%)
Артериальная гипертензия (1 балл)	23 (77%)
Сахарный диабет (1 балл)	4 (13%)
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка (ФВ ≤ 40%) (1 балл)	30 (100%)
Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте) (1 балл)	7 (23%)
Возраст 65-74 лет (1 балл)	18 (60%)
Женский пол (1 балл)	15 (50%)

более высокой приверженности к лечению ривароксабаном.

У всех пациентов электроимпульсная терапия была эффективна и синусовый ритм удерживался на протяжении всего периода наблюдения. Во время проведения процедуры ЭИТ, ТЭО не были зарегистрированы. По данным опроса, за время приема ривароксабана тромбоемболічних ускладнень и “больших” кровотечений не зарегистрировано. Отмечалось 2 случая (7%) появления подкожных кровоподтёков, что не потребовало коррекции лечения. В течение 1 года один (3%) пациент прекратил прием ривароксабана самостоятельно, трое (10%) принимают нерегулярно, по финансовым причинам. Приверженность пациентов с неклапанной ФП к лечению ривароксабаном достаточно высока и составила 87%, что выше среднестатистической и сравнима с общемировыми данными по ривароксабану у пациентов с ФП. Так, по результатам исследования XANTUS (Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation), в котором участвовали пациенты с неклапанной ФП (n=6784) из 311 центров Европы, Израиля и Канады, известно, что 80% из них продолжали прием ривароксабана через 1 год [14] и

**Таблиця 3 – Результаты оценки риска развития кровотечения по шкале HAS-BLED у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Показатель	Количество больных (%)
Гипертония (1 балл)	23 (77 %)
Нарушение функции почек (1 балл)	4 (13 %)
Инсульт в анамнезе (1 балл)	0
Кровотечения (1 балл)	9 (30 %)
Лабильное МНО (1 балл)	2 (7 %)
Возраст старше 65 лет (1 балл)	23 (77 %)
Приём НПВС (1 балл)	5 (17 %)

это свидетельствует о высокой безопасности и удобстве препарата.

#### Выводы

1. Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий имели высокий риск тромбоемболічних ускладнень, что в среднем составило 4 балла по шкале CHA2DS2-VASc.

2. Необходимо проведение ЧПЭХОКГ с визуализацией ушек обоих предсердий через 4 недели после приема ривароксабана с целью выявления тромбоза.

3. Прием ривароксабана в дозе 20 мг или 15 мг (для пациентов с умеренно сниженной СКФ) один раз в день является эффективным и безопасным для профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, тромбозом ушек предсердий и высоким риском геморрагических осложнений как во время, так и после процедуры ЭИТ.

4. Приверженность пациентов к лечению ривароксабаном высокая и составляет 87%, что сопоставимо с общемировыми данными по ривароксабану.

5. Основными причинами прекращения и нерегулярного приема ривароксабана являются финансовые затруднения.

**Перспективы дальнейших исследований.** С учетом того, что антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП проводится пожизненно, необходимо более длительное наблюдение приверженности к лечению на протяжении 5-10 лет. В дальнейшем предстоит изучение эффективности и безопасности применения препарата у пациентов с ФП и высоким риском геморрагических осложнений.

#### Литература

- Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2019 Mar;6(1):64-9.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL. On behalf of the X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014;35:3346-55.
- Vorob'eva NM, Karpov JuA. Priverzhennost' k lecheniju peroral'nymi antikoagulantami u pacientov s neklapannoj fibrillaciej predserdij v real'noj klinicheskoi praktike. *Novosti kardiologii*. 2017;3:38-46. [in Russian].
- 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].
- 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>.
- Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination in Children and All Patients with Congenital Heart Disease, JASE. 2018.
- Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiography Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, JASE, September 2013.
- Anter E, Silverstein J, Tschabrunn CM, Shvilkin A, Haffajee CI, Zimetbaum PJ, et al. Comparison of intracardiac echocardiography and transesophageal echocardiography for imaging of the right and left atrial appendages. *Heart Rhythm*. 2014;11:1890-7.

10. Moiseev SV. Priverzhennost' k antikoagulyantnoj terapii: problemy i puti reshenija. Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2014;23(4):23-8. [in Russian].
11. Zamorano JL, Greiner W, Sandberg A, Oberdiek AM, Bakhai A. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). Proceedings of the Annual Congress of the European Society of Cardiology; 2012 Aug 25-29; Munich, Germany.
12. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. Current Medical Research and Opinion. 2012;28(5):669-80.
13. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2014;33(7-8):431-7.
14. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. European Heart Journal. 2016;37(14):1145-53.

### **ЗАСТОСУВАННЯ РИВАРОКСАБАНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕКЛАПАННОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: ЕФЕКТИВНІСТЬ, БЕЗПЕКА І ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ**

**Ханюков О. О., Сапожниченко Л. В., Мелещик Л. В., Балабан Ю. С.**

**Резюме.** Відновлення ритму методом електричної кардіоверсії (ЕКВ) у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) супроводжується високим ризиком розвитку кардіоемболічного інсульту. У статті розглядається використання ривароксабану для профілактики тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) у пацієнтів з ФП як під час, так і після проведення ЕКВ. У дослідження включено 30 пацієнтів з неклапанною ФП, яким в якості антикоагулянтної терапії показаний ривароксабан в дозі 20 мг або 15 мг один раз на день в залежності від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Встановлено, що пацієнти з ФП мали високий ризик ТЕУ. Середній бал за шкалою CHA2DS2-VASc склав 4. У зв'язку з цим необхідно проводити черезстравохідну ехокардіографію з візуалізацією вушок обох передсердь через 4 тижні після прийому ривароксабана з метою виявлення тромбозу. Прийом ривароксабану в дозі 20 мг або 15 мг один раз на день є ефективним і безпечним для профілактики ТЕУ у пацієнтів з ФП, тромбозом вушок передсердь і високим ризиком геморагічних ускладнень як під час, так і після процедури електроімпульсної терапії. Прихильність пацієнтів до лікування ривароксабаном висока і становить 87%, що можна порівняти з загальносвітовими даними по ривароксабаном.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, електрична кардіоверсія, тромбоемболічні ускладнення, ривароксабан, лікування, прихильність.

### **ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ**

**Ханюков А. А., Сапожниченко Л. В., Мелещик Л. В., Балабан Ю. С.**

**Резюме.** Восстановление ритма методом электрической кардиоверсии (ЭКВ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) сопровождается высоким риском развития кардиоэмболического инсульта. В статье рассматривается использование ривароксабана для профилактики тромбоемболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП как во время, так и после проведения ЭКВ. В исследование включено 30 пациентов с неклапанной ФП, которым в качестве антикоагулянтной терапии показан ривароксабан в дозе 20 мг или 15 мг один раз в день в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Установлено, что пациенты с ФП имели высокий риск ТЭО. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил 4. В связи с этим необходимо проводить чреспищеводную эхокардиографию с визуализацией ушек обоих предсердий через 4 недели после приема ривароксабана с целью выявления тромбоза. Прием ривароксабана в дозе 20 мг или 15 мг один раз в день является эффективным и безопасным для профилактики ТЭО у пациентов с ФП, тромбозом ушек предсердий и высоким риском геморагических осложнений как во время, так и после процедуры электроимпульсной терапии. Приверженность пациентов к лечению ривароксабаном высокая и составляет 87%, что сопоставимо с общемировыми данными по ривароксабану.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, электрическая кардиоверсия, тромбоемболические осложнения, ривароксабан, лечение, приверженность.

### **APPLICATION OF RIVAROXABAN IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: EFFICIENCY, SAFETY AND ADHERENCE TO TREATMENT**

**Khaniukov O. O., Sapozhnychenko L. V., Meleschuk L. V., Balaban Y. S.**

**Abstract.** Electrical cardioversion (ECV) in patients with atrial fibrillation (AF) is associated with a high risk of developing cardioembolic stroke. The article represents the using of the rivaroxaban for the prevention of thromboembolic complications (TEC) in patients with AF both during and after ECV. The study included 30 patients with non-valvular AF. Patients were received rivaroxaban at a dose 20 mg or 15 mg once a day, depending on the glomerular filtration rate and the risk of bleeding.

The average age of the patients was 68 ± 7 years. The average duration of atrial fibrillation was about 5 months (0.4 ± 0.05 years). According to the EHRA classification, functional class (FC) II was established in 26 (87%) patients, FC III – in 4 (13%). Stable angina pectoris (I – III FC) was diagnosed in 13 (44%) patients. Hypertensive disease was found in 23 patients (77%) – stage I in 1 (3%) patient, stage II – in 22 (74%) patients. All patients were diagnosed with chronic heart failure, of which 25 (83%) had II functional class (FC) according to NYHA classification and 5 (17%) patients had III FC according to NYHA. Type 2 diabetes was diagnosed in 4 (13%) patients and in 4 (13%) renal dysfunction.

The need for long-term anticoagulant therapy in patients with AF was determining using the CHA2DS2-VASc score. The average score on the CHA2DS2-VASc score was 4 and on the HAS-BLED score – 2 points.

During trans-esophageal echocardiography, organized blood clots were detected in 20 patients (66%), 19 (63%) of them in the left atrial appendage and one (3%) patient in the right atrial appendage. In the absence of an arterial blood clots, ECV was performed.

In all patients ECV was effective and the sinus rhythm was being maintained throughout the observation period. During electrical cardioversion of TEC were not registered. According to the survey, during the reception of rivaroxaban, TEC and "major" bleedings were not registered. There were 2 cases (7%) of the appearance of subcutaneous bruising that it did not need treatment correction. During 1 year, one (3%) patient stopped taking rivaroxaban oneself, three (10%) patients were taking irregularly for financial reasons.

It was estimated that patients with AF had a high risk TEC. Therefore, to detect thrombosis it is necessary to perform transesophageal echocardiography with visualization of the atrial appendage 4 weeks after taking rivaroxaban. Taking rivaroxaban at a dose of 20 mg or 15 mg once a day is effective and safely for the prevention of feasibility studies in patients with AF, atrial appendage thrombosis and a high risk of hemorrhagic complications both during and after the ECV. Compliance with rivaroxaban in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation makes 87%, which is comparable to global data on rivaroxaban.

**Key words:** atrial fibrillation, electrical cardioversion, thromboembolic complications, rivaroxaban, treatment, compliance.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.  
Стаття надійшла 19.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-226-230

UDC 616-006.04-092, 618.11

*Hatamov Y. M., Gibleliyeva G. N., Ahmadova G. A.*

### THE STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN DOPPLER INDICES OF INTRATUMORAL BLOOD FLOW AND CD-31 IN MALIGNANT OVARIAN TUMORS OF EPITHELIAL ORIGIN

Oncological clinic of the Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

[nauchnayastatya@yandex.ru](mailto:nauchnayastatya@yandex.ru)

**Publication relation to planned scientific research projects.** The work is done independently.

**Introduction.** The growth and metastasis of cancer cells is based on angiogenesis – forming and growth of new blood vessels. The formation of microvascular net is important for providing tumor metabolism [1]. Creation of new microveins occurs through vasculogenesis, intussusceptive angiogenesis and neangiogenesis. The last mechanism plays the crucial role in this process.

Migration of perisits from basal membranes of capillaries, degradation of extracellular matrix around capillaries, migration of endothelial cells, formation of tube-like structures and at last formation of anastomoses with *neighboring veins* occur during neangiogenesis [2]. Thus, neangiogenesis provides growth and metastasis of tumor.

The study of angiogenesis in practical oncomorphology allowed getting information on the relapses, formation of metastasis, and course of the oncological disease depending on the degree of the development of vessels [3]. For this purpose CD-31 prognostic factor, which does not depend on the other characteristic features of tumor, is determined in the histological preparation.

Color dopplerographic imaging is considered to be a promising opportunity of ultrasonic examination in the differential diagnostics of the malignant and benign ovarian tumors. Dopplerography allows visualizing tumor blood vessels, including capillaries. High opportunities of the method allow visualizing and identifying even the tiniest blood vessels of the microcirculatory system, which cannot be detected when scanning in the regime B. Twisted, abnormally shaped vessels more characteristic for malignant tumors can be identified by dopplerography [4,5].

Recently, ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis has been used for checking the efficiency of the laboratory examination. ROC is considered as a common

denominator between the sensitivity and specificity of the examination. ROC allows objectively assessing the diagnostic significance of laboratory tests.

This method can be used for evaluating the tests diagnosing various diseases. ROC allows defining individual criteria for interpreters used in the evaluation of the tests. We can assess the quality of the test according to the deviation of test criterion line from the average line. If the curve of the examined criterion is higher than the average line, then an increase of this parameter has a diagnostic importance and if the curve is lower then a decrease of this parameter has a diagnostic importance.

**The aim of the research** was the determination of the correlation among quantitative indices (VI-vascular index, PI-pulsatility *index*, RI- resistive *index*, VFI-vascular flow indices) of dopplerometry with CD-31 in malignant ovarian tumors. ROC examination of quantitative indices of dopplerometry was also performed in malignant ovarian tumors.

**Object and methods.** Data of the examination of 123 patients diagnosed with malignant ovarian tumors and treated at the Oncological Clinic of the Azerbaijan Medical University during 2008-2015 years have been used in the presented research. The final diagnosis was verified at the laboratory of Patomorphology of Oncological Clinic of AMU. The researches were performed after cytological and histological verification, patients were systematized, the clinical picture of the disease was clarified, and the clinical phases of the process were determined after the summarization of the results of laboratory instrumental analyses of the patients. According to the research plan all the patients were subjected to ultrasound examination. The examination was carried out through transabdominal and transvaginal sensors at 3.5-5 MHz using the *Ultrasound Scanner ALOKA SSD-4000. DAKO* ((France) CD 31, Endothelial Cell, clone JC 70A, isotype: Lg G1, kappa 0.2/1ml) *reagents were used*