

таційно-приспосувальних механізмів, а у чверті пацієнтів зареєстроване х значне зниження. Нервовий шлях центрального стимулювання в ортостазі переважав при артеріальній гіпертензії (95,65 ± 4,25) % проти (71,88 ± 7,95) %. Гіперсимпатикотонічна вегетативна реактивність найбільш часто відмічалась у хворих з артеріальною гіпертензією ((56,25 ± 5,77) % проти (39,13 ± 6,18) %).

6. При електрокардіографічному обстеженні у більшості обстежених в обох групах виявлено обмінні порушення в міокарді, в половині випадків синусова аритмія, рідше тахікардія, у кожно четверто дитина та підлітка констатований феномен передчасного збудження шлуночків. Перевантаження лівого шлуночка частіше спостерігалось при артеріальній гіпертензії (76,47 ± 7,58) % проти (11,76 ± 5,37) %). Обмінні порушення були частіше виявлені при арте-

ріальній гіпотензії (97,22 ± 2,74) % проти (76,47 ± 7,27) %, разом з блокадою ніжок пучка Гіса ((83,33 ± 6,21) % проти (58,82 ± 8,20) %).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовець О. П. Сучасні досягнення та проблеми дитячої кардіоревматологічної служби України // Здоров'я ребенка. – 2006. – № 1. – С. 9-14.
2. Гордон И. Б., Гордон А. И. Церебральные и периферические вегетативные расстройства в клинической кардиологии. – М.: Медицина, 1994. – 160 с.
3. Лисенко Г. І., Маяцька О. В., Яценко О. Б. Варіабельність серцевого ритму у підлітків, що страждають від вегетативних дисфункцій // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 4. – С. 81-84
4. Майданник В. Г. Вегетативні дисфункції у дітей. (Патогенетичні механізми і клінічні форми) // ПАГ. – 1998. – № 4. – С. 5-11
5. Острополец С. С., Нагорна Н. В. Вегетативні дисфункції. – Кардіологія дитячого і підліткового віку. – К.: Вища шк., 2006. – 422 с.

УДК 616-055.2-085.256.3-07:616.151.5-07

Кінах М.В.

### СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

Комунальна міська клінічна лікарня швидко медично допомоги, Львів

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ – До лікарських засобів, що сприяють розвитку тромбозів, належать оральні контрацептиви. Обстеживши 22 жінки до і через 5-8 місяців після приймання ОК, виявлено наявність тромбофілічного стану, що обумовлений підвищенням функціонально активності тромбоцитів, активацією прокоагулянтно і зниженням антикоагулянтно систем та пригніченням фібринолізу.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ПРИНИМАЮТ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ – К лекарственным средствам, что содействуют развитию тромбозов, относятся оральные контрацептивы. Обследовали 22 женщины до и через 5-8 месяцев после применения ОК выявлено наличие тромбофилического состояния, которое обусловлено повышением функциональной активности тромбоцитов, активацией прокоагулянтной и снижением антикоагулянтной систем, угнетением фибринолиза.

STATE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN WOMEN WHICH APPLY ORAL CONTRACEPTIVES – Oral contraceptives belong to medications that promote the development of thrombosis. Examination of 22 women before and in 5-8 months after oral contraceptives application revealed the presence of thrombophilic state which is conditioned by the increase of functional activity of platelets, activation of procoagulant and decline of anticoagulant systems and inhibition of fibrinolysis.

**Ключові слова:** оральні контрацептиви, система гемостаза.

**Ключевые слова:** оральные контрацептивы, система гемостаза.

**Key words:** oral contraceptives, hemostasis system.

**ВСТУП** Відомо, що деякі лікарські засоби сприяють розвитку тромбозів, особливо у осіб з його високим ризиком. Гормональні протизаплідні засоби винайдені і впроваджені в практику у 1960 році. В 1965 році було підраховано, що 10 % жінок репродуктивного періоду приймають оральні контрацептиви (ОК). З цього часу у розвинутих краях цей показник зростає. Значна кількість жінок приймає контрацептиви і в Україні. Взаємозв'язок між ОК і частотою тромбозів було відмічено ще у 70 роках [6]. Дослідженнями встановлено, що ОК, естрогенні, і комбіновані, створюють загрозу виникнення ІМ [1,2].

Найбільш небезпечні ускладнення, які викликаються цими препаратами: венозні тромбози, тромбоемболії легеневої артерії, ІМ, тромбози церебральних судин. У жінок, які приймають ОК, смертність у 4-6 разів вища, ніж у жінок того ж віку, які не приймають [1, 2, 3, 6, 7]. Гормоноза-

мінна терапія, за даними дослідження SP AF III, збільшує ризик виникнення інсульту в 3,3 рази [4].

За тріадою Вірхова, причиною виникнення тромбу є порушення цілості судинної стінки, кровотоку і коагуляційних властивостей крові, можна думати, що приймання ОК призводить до виникнення однієї, або двох із цих причин. Тромбози наступають при атеросклеротичних змінах судин. Однак у жінок, які приймали ОК і померли від тромбозів, ці зміни відсутні. Виявлені зміни у артеріях і венах проявлялись проліферацією ендотелію і потовщенням інтими [5]. Дослідження впливу ОК на згортальну активність крові неоднорідна. Тромбогенним ризиком вважають приймання ОК з дозою естрогенів більше 50 мг [1, 2].

Доведені зміни під впливом естрогенів реологічних властивостей крові: підвищення рівня фібриногену, глобулінів [5, 7]. Виявили збільшення концентрації VII і X фактора, незначне підвищення концентрації II і IX факторів [7, 8]. Відмічено зниження активності АТ III до 60 %, у жінок які приймають ОК, що є загрозою тромбоутворення, зміни АТ III наступають уже після приймання двох таблеток ОК [7, 8].

Відмічено підвищення агрегації тромбоцитів у пацієнток, які приймають ОК [4].

Думки про вплив ОК на фібринолітичну систему неоднозначні, але більшість авторів відмічає пригнічення фібринолізу [7, 8].

Winkler U.N. вважає, що причиною 7,2 % тромбозів у молодих жінок, які приймають ОК, є вроджена схильність до тромбофілії – дефіцит антикоагулянтів і рекомендує перед вибором ОК виключити схильність до тромбозів детальним обстеженням пацієнтів з урахуванням анамнезу [8]. На сьогодні тривають дослідження з метою виявлення зв'язку між прийманням ОК і розвитком тромбозів та тромбоемболій. Метою наших досліджень було вивчення впливу ОК на стан системи гемостаза.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 22 практично здорові жінки, які приймали оральні контрацептиви з метою запобігання вагітності. Дослідження проводили до приймання препаратів – 20 жінок (вихідний рівень) і через 5-8 місяців після початку приймання – 22 жінки. В групі не введених жінок, у яких виявлено уроджену патологію гемос-

тазу і наявність факторів ризику (ожиріння, куріння цигарок, гіподинамія).

Визначали кількість тромбоцитів (КТ),  $\chi$  функціональну активність – адгезію, агрегацію індуковану адреналіном та коагуляційну активність за впливом тромбоцитів на толерантність плазми до гепарину (ТПГ), активований час рекальцифікації (АЧР), активність фібринази (XIII) та впливом тромбоцитів на лізис еуглобулінів плазми (ЛЕ), час згортання крові, автокоагуляційний тест (АКТ), АЧР, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), активність фактора Вілебранда (FvW), загальний фібриноген (ФГ), активність антиромбіну III (АТ III), ретракцію кров'яного згустка (РКЗ), ЛЕ, рівень плазмін/плазміногену, ак-

тиватори та інгібітори плазміногену, час Хагеман-залежного лізису, розчинні комплекси мерів фібрину (РКМФ). Статистичну обробку проводили за методом Стьюдента-Фішера, вираховували достовірність щодо контрольної групи (P) і вихідного рівня (P<sub>1</sub>).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** КТ не відрізнялась від показників контрольної групи, виявлено підвищення  $\chi$  функціональної активності. Адгезія тромбоцитів становила: у контролі (29,55±6,82)%, (27,2±3,8)%; вихідний рівень – (31,2±3,1)%, – через 5-8 місяці (P<0,05, P<sub>1</sub><0,05).

Результати дослідження агрегації тромбоцитів з адреналіном подані в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники агрегації тромбоцитів з адреналіном у жінок, які приймали ОК

Групи	IAT(%)	CIAT(%)	IIIA (од.екст/хв)	ІДА (%)
Контроль (n=25)	21,60± 0,98	47,13± 3,62	0,011 ±0,001	26,7± 2,86
ОК-1 (n=20)	20,1± 1,6	48,2± 2,18	0,011± 0,002	24,23± 1,94
ОК-2 (n=22)	24,2± 1,32 P<0,05, P <sub>1</sub> <0,05	52,34± 2,12 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05	0,012± 0,001	23,21± 1,82

Агрегація тромбоцитів збільшена за показниками: IAT на 20,3%, CIAT на 8,5%, у жінок при прийманні ОК.

Вплив тромбоцитів на коагуляційний гемостаз за тестами представлені на рисунку 2. Показники бідно на тромбоцити плазми прийнято за 100 %.

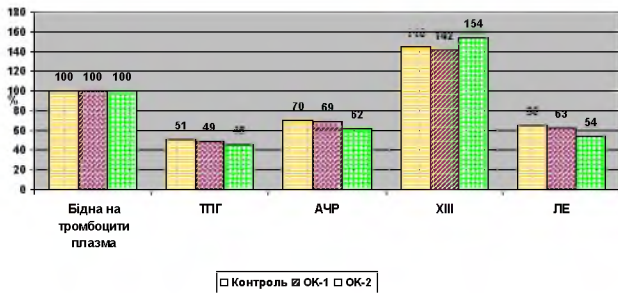


Рис. 1. Коагуляційна активність тромбоцитів.

У контрольній групі тромбоцити скорочували ТПГ на 49 %, АЧР – 30 %, активність XIII фактора подовжували на 45 %, ЛЕ прискорювали на 35%.

У жінок, які приймають ОК, тромбоцити проявляють більшу прокоагулянтну властивість і скорочували ТПГ на 54%, АЧР – на 38% (P<0,05), подовжували активність XIII фактора на 54%, прискорювали ЛЕ на 46% (P<0,05).

Час згортання крові за Лі Уайтом становив (546,90±10,35) с у контрольній групі і (534,12±11,93) с (1), (516, 42±16,5) с (2) на 5,6% скорочений щодо контрольної групи, тому суттєво різниці не виявлено.

Гіперкоагуляційні зміни виявлено за показниками: АЧР – у контролі становив, відповідно, (61,2±3,41) с, (60,4±4,33) с (1), (53,24±4,32) с (2), скорочений на 13,1 % порівняно з контрольною групою (P< 0,05) і на 12% порівняно з вихідним рівнем (P<sub>1</sub>< 0,05). Параметр МА АКТ, що характеризує максимальну згортальну активність, не відрізнявся від кон-

трольно групи до і в період приймання ОК, але скорочувався час досягнення – T<sub>1</sub>-достовірно вкорочений порівняно з контролем та T<sub>2</sub>-контролем і вихідним рівнем (табл. 2).

Гіперкоагуляцію виявлено за АЧТЧ: (39,4±3,4) с у контрольній групі, (38,6±3,2) с (1) і (34,2 ±2,3) с (2), що на 13,2 % скорочений щодо контрольних показників (P<0,05) і на 11,4% до вихідного рівня (P<sub>1</sub><0,05).

У 17 (77,2%) із 22 жінок, які приймали ОК, виявлено підвищену активність FvW, у 5 (32,8%) – коливався у межах норми, тому сумарна активність FvW була підвищеною і становила відповідно: (75,0±3,5)%, (73,6±5,24) і (96,8±4,72)% (P< 0,01, P<sub>1</sub>< 0,01).

Рівень ФГ підвищувався суттєво при застосуванні ОК: (3,12±0,06) г/л у контролі, (3,24±0,08) г/л і (4,48±0,09) г/л (P<0,05, P<sub>1</sub><0,05).

Не виявлено суттєвих змін активності фібринази через широке коливання варіаційного ряду – від 57 до 79 с, у контролі – від 62 до 70 с.

Антикоагулянтна активність крові за активністю АТ-III знижувалась і суттєво відрізнялась від контрольної групи та вихідного рівня: (100,0±3,2)% у контролі і (98,6±6,4)%, (76,4±4,6)% (P<0,01, P<sub>1</sub><0,01).

На зниження антиромбінової і антиромбoplastиново активності вказує також низхідна крива АКТ, зокрема параметр Ф, що на 19,5% був довшим від вихідних показників, та зменшення ІТ – на 11,1%, що вказувало на зниження антиромбінової і антиромбoplastиново активності (табл. 2).

ОК сприяють достовірному підвищенню РКЗ та відрізнялась від контрольної групи та від вихідного рівня: 48,27±4,3%, 46,86±5,2% і 64,78±6,1%. (P<0,01, P<sub>1</sub><0,01).

Величина гематокриту підвищувалась при прийманні ОК (37,8±1,4)%, (38,2±1,2)% і (43,4±1,6)% (P<0,05, P<sub>1</sub><0,05).

ЛЕ вказував на пригнічення ферментативного фібринолізу (388,2±14,2) хв і на 22,8 % був подовжений порівняно з контрольною групою (контроль (316,1±11,7) хв, P<0,05) за рахунок збільшення кількості інгібіторів плазміногену. Активатори та інгібітори фібринолізу подані в таблиці 3.

Таблиця 2. Показники АКТ плазми у жінок, які приймали ОК

Параметри	Контроль (n=25)	ОК-1 (n=20)	ОК-2 (n=22)
A (%)	22,54± 2,6	23,18± 1,87	24,5± 2,2
МА(%)	98,42± 1,2	97,23± 1,24	100,0
T <sub>1</sub> (хв)	4,4 ± 0,2	3,98 ± 0,12	3,26 ± 0,24, P<0,05,
T <sub>2</sub> (хв)	10,00 ± 0	9,98 ± 0,1	8,44 ± 0,12, P<0,05, P <sub>1</sub> <0,05
Ф (хв)	38,42± 2,13	40,6± 2,62	48,52± 2,12, P<0,05, P <sub>1</sub> <0,05
ІТ	2,44± 0,06	2,36± 0,02	2,1± 0,02

Таблиця 3. Дані плазмін/плазміногену, активатори та інгібітори плазміногену у жінок, які приймали ОК

Показники	Контроль (n=25)	ОК-1 (n=20)	ОК-2 (n=22)
Плазміноген/плазмін (%)	100,0±10,0/100,0±10,0	102,2±6,4/98,6±8,8	104,3±8,2/ 94,3±8,6
Активатори плазміногену (%)	100±10,0	96,6±8,3	105,9±5,6,
Інгібітори плазміногену (ум.од.)	2,2±0,04	2,0 ±0,03	3,2±0,02, P <sub>1</sub> <0,05

У жінок, які приймали ОК, відмічена тенденція до зниження рівня плазміну за рахунок підвищення інгібіторів плазміногену на 60 % порівняно з вихідним рівнем. Підвищувався і рівень активаторів, але різниця не суттєва. Час Хагеман-залежного фібринолізу був подовжений: у контрольній групі – (12,1±0,9) хв, вихідний рівень – (10,2±1,0) хв, в період прийому ОК – (16,4,±1,2) хв (P<sub>1</sub><0,05). Рівень РКМФ був підвищений у 16 (72,7 %) із 22, тому сумарна кількість становила (0,025±0,002) мг/мл, у контролі і до приймання ОК, РКМФ не виявлено.

**ВИСНОВКИ** 1. Приймання ОК призводить до підвищення функціонально активності тромбоцитів – адгезії та агрегації та збільшення х коагуляційного впливу на плазмовий гемостаз.

2. Гіперкоагуляційні зміни виявлені за активацією прокоагулянтно ланки системи гемостазу.

3. Приймання ОК сприяє зниженню активності АТ III та пригніченню фібринолізу за рахунок збільшення інгібіторів плазміногену.

4. Всі наведені дані вказують, що застосування ОК є ризиком розвитку тромбозів і тромбоемболій.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Жуковський Я.З. Інфаркт міокарда у жінок молодого віку // Галицький лікарський вісник. – 2000. – № 2. – С. 5-9.
2. Жуковський Я.З. Ймовірність виникнення інфаркту міокарда та артеріально гіпертензії у жінок, які приймають протизаплідні контрацептиви // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 1. – С. 74-76.
3. Замісна гормональна терапія у жінок після гістероварієктомії та вплив на коагуляційні властивості крові / Г.Ф. Татарчук, Г.М. Васильчук, В.В. Томілін [та ін.] // Матеріали міжнародного симпозиуму "Гемостаз – проблеми та перспективи". – Ки в. – 2002. – С. 330 - 334.
4. Кваша Е.А. Основные факторы риска и смертность от ССЗ среди женщин в возрасте 40-59 лет (данные 20-летнего проспективного наблюдения) // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 16-20.
5. Ферстрате М. Фермилен Ж. Тромбозы: Пер. с англ. / Под. ред. проф. И.Н. Бокарева. – М.: Медицина, 1986. – 332 с.
6. Шимановский Н.Л. Комплексное влияние женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему: польза и риск // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 51-55.
7. Moser W. Moderne Aspekte der Kontrazeption // Wein. Med. Wsohr. – 1996. – Vol. 158, № 112. – P. 286-298.
8. Winkler U.N. / [Электронный ресурс] Резистентность к активному протеину С и дефицит антитромбина III, протеина С и S риск развития тромбоемболии у женщин, использующих оральные контрацептивы / The European J. Contraception and Reproductive Health Care. – 1998. – № 3. – P. 65-74. – <http://www.Med2000.ru/perevod/perevod15.htm>.

УДК 616.12-008.331.1-085.254.1/.31-02:618.173]-073.524

Ярема Н.І.

**ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНДАПАМІДОМ І АМЛОДИПІНОМ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНДАПАМІДОМ І АМЛОДИПІНОМ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ – Метою нашої роботи було вивчити вплив тривало антигіпертензивно монотерапії індапамідом та амлодипіном на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнток з гіпертонічною хворобою (ГХ) в постменопаузальному періоді. Обстежено 78 хворих жінок з II стадією ГХ із 1 та 2 ступенями АГ. Визначення МЩКТ проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar. Пацієнтки 1 групи отримували індапамід 2,5 мг на добу, 2 групи – амлодипін 5-10 мг на добу. При тривалому лікуванні АГ індапамідом у жінок в постменопаузальному періоді спостерігалась тенденція до покращення денситометричних показників, що свідчить про відсутність прогресування остеопорозу. У пацієнток, лікованих амлодипіном, проявилась негативна тенденція в динаміці основних показників МЩКТ, що підтверджує подальше прогресування остеопорозу.

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНДАПАМИДОМ И АМЛОДИПИНОМ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ – Целью нашей работы было изучить влияние длительной антигипертензивной монотерапии индапамидом и амлодипином на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у пациенток с гипертонической болезнью (ГБ) в постменопаузальном периоде. Обследовано 78 больных женщин со II стадией ГХ с 1 и 2 степенями АГ. Определение МПКТ проводили

двофотонным рентгеновским денситометром DXA фирмы Lunar. Пациентки 1 группы получали индапамид 2,5 мг в сутки, 2 группы – амлодипин 5-10 мг в сутки. При длительном лечении АГ индапамидом у женщин в постменопаузальном периоде наблюдалась тенденция к улучшению денситометрических показателей, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования остеопороза. У пациенток, принимавших амлодипин, проявилась негативная тенденция в динамике основных показателей МПКТ, что подтверждает дальнейшее прогрессирование остеопороза.

PECULIARITIES OF DENSITOMETRICAL INDEXES DYNAMICS IN INDAPIAMID AND AMLODIPIN THERAPY OF FEMALE PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSAL PERIOD – The aim of our research was to study the influence of the long-term antihypertensive indapamid and amlodipin monotherapy on the bone mineral density (BMD) of postmenopausal female patients with essential arterial hypertension (AH). 78 female patients with the II stage of AH and the 1 and 2 degrees of AH were examined. Determination of mineral bone density was provided by the X-ray densitometer produced by Lunar company. Patients of the first group took 2,5 mg indapamid per day, of the second group – 5-10 mg amlodipin per day. After the indapamid long-term monotherapy of AH the tendency to growing up densitometrical indexes of hypertensive female patients in postmenopausal period was observed, which confirms the reduction of atherosclerosis progress. In female patients taking amlodipin, the negative tendency of main BMD indexes dynamics was found, which proves the following progress of atherosclerosis.