

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
«КАРДИОЛОГИЯ»**

УДК 616.12-008.313.2-085.273.53

**ПЕРСИДСКИХ  
Юлия Александровна**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ  
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
В ПЕРИОД КАРДИОВЕРСИИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск 2019

Работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

**Научный руководитель:**

**Мрочек Александр Геннадьевич**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик НАН Беларуси, директор ГУ  
«Республиканский научно-  
практический центр “Кардиология”»

**Официальные оппоненты:**

**Хапалюк Александр Васильевич**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой клинической  
фармакологии УО «Белорусский  
государственный медицинский  
университет»

**Снежицкий Виктор Александрович**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент НАН Беларуси,  
ректор УО «Гродненский  
государственный медицинский  
университет»

**Оппонирующая организация:**

ГУО «Белорусская медицинская  
академия последипломного  
образования»

Защита состоится 19 февраля 2019 года в 13.00 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”» по адресу: 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б; телефон ученого секретаря (017) 222-16-53; e-mail: info@cardio.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”».

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 г.

Ученый секретарь Совета  
по защите диссертаций Д 03.08.01  
кандидат медицинских наук



М. М. Ливенцева

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых грозных осложнений фибрилляции предсердий (ФП) является ишемический инсульт (ИИ) и системные тромбоэмболии. У пациентов с персистирующей ФП восстановление синусового ритма (СР) несет дополнительный 5-7 % риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Применение антикоагулянтов позволяет снизить этот риск до 0,6-1 %, в связи с чем их назначение рекомендовано до и после кардиоверсии (КВ).

Существующие на данный момент методы антикоагулянтной подготовки в период КВ обладают рядом существенных недостатков. Поэтому на данный момент активно изучается возможность использования не-антагонистов витамина К оральных антикоагулянтов (НОАК) в период КВ. При этом использование НОАК в краткосрочной антикоагулянтной подготовке к КВ, в частности дабигатрана, изучено недостаточно.

В настоящее время существуют противоречивые данные о возможном возникновении бессимптомных микроэмболий (БМЭ) и микрокровоизлияний (БМК) головного мозга при электрической кардиоверсии (ЭКВ) у пациентов с персистирующей ФП [P. Bernhard et al., M. Vazquez et al.]. Остаются нерешенными следующие проблемы: 1) не изучена безопасность ЭКВ в отношении риска возникновения бессимптомных мозговых событий по данным МРТ ГМ (микроэмболий и микрокровоотечений); 2) не оценивалась взаимосвязь между бессимптомными мозговыми событиями в период ЭКВ и антикоагулянтной терапией у пациентов с различными критериями риска ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Актуален поиск новых неинвазивных показателей, ассоциированных с лучшим исходом конверсии ритма и дальнейшим его удержанием, перспективным направлением при этом является изучение деформации левого предсердия до и после КВ [Cameli M. et al.].

На данный момент отсутствуют доступные методы точной лабораторной оценки гипокоагуляционного эффекта НОАК в рутинной практике, возможность применения с этой целью тестов ротационной тромбоэластометрии (ТЭМ) и теста генерации тромбина (ТГТ) изучена недостаточно, поэтому их оценка у пациентов с ФП на фоне приема антикоагулянтов при КВ представляет научный и практический интерес.

С учетом вышеперечисленных нерешенных вопросов сравнительная оценка применяемых на данный момент методов антикоагулянтной подготовки у пациентов с персистирующей ФП в период КВ с углубленным анализом данных клинико-инструментальных исследований представляется актуальной и имеет прикладное значение. Определение наиболее экономически выгодной схемы позволит снизить расходы на лечение данной категории пациентов.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Работа выполнена в рамках темы НИР «Разработать и внедрить методику последовательной антикоагулянтной терапии больных с персистирующей мерцательной аритмией до и после проведения кардиоверсии», № гос. регистрации 2009 1045, дата регистрации 08.06.2009.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку различных методов антикоагулянтной терапии пациентов с персистирующей ФП в период кардиоверсии.

### **Задачи исследования:**

1. Сравнить эффективность и безопасность ускоренной схемы антикоагулянтной терапии с использованием дабигатрана либо низкомолекулярных гепаринов у пациентов с персистирующей ФП в период кардиоверсии с традиционной схемой с использованием варфарина.

2. Оценить частоту развития бессимптомных микроэмболий и бессимптомных микрокровоизлияний головного мозга по данным МРТ у пациентов с персистирующей ФП до и после проведения кардиоверсии в зависимости от вида антикоагулянтной терапии, длительности течения пароксизма и степени риска тромбоэмболических осложнений по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

3. Исследовать данные тромбоэластометрии и теста генерации тромбина на фоне лечения дабигатраном и варфарином с целью изучения возможного использования данных тестов для контроля эффективности антикоагулянтной терапии.

4. Изучить показатели деформации левого предсердия до и после кардиоверсии и их взаимосвязь с эффективностью удержания синусового ритма и наличием рецидивов ФП.

### **Научная новизна**

Установлено, что ускоренная схема антикоагулянтной подготовки с использованием прямого орального антикоагулянта дабигатрана у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий в период кардиоверсии является эффективным, безопасным и экономически выгодным методом лечения.

Впервые доказана редкая встречаемость бессимптомных микроэмболий и микрокровоизлияний головного мозга при проведении КВ у пациентов с персистирующей ФП при ускоренной антикоагулянтной подготовке с использованием дабигатрана и традиционной подготовке варфарином.

Получены новые доказательства возможности применения

тромбоэластометрии для оценки антикоагулянтного эффекта дабигатрана.

Впервые выявлена и подтверждена ассоциация показателя продольной деформации левого предсердия по данным ЭхоКГ с наличием рецидивов ФП, эффективностью удержания синусового ритма после электрической кардиоверсии и определено его пороговое значение.

Разработан и применен алгоритм ускоренной антикоагулянтной подготовки с использованием дабигатрана у пациентов с ФП в период кардиоверсии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ускоренная антикоагулянтная подготовка пациентов с персистирующей ФП в период кардиоверсии с использованием дабигатрана также эффективна, как и традиционная схема с варфарином и ускоренная схема с низкомолекулярными гепаринами, что подтверждается данными МРТ головного мозга, сопряжена с меньшей длительностью персистирования ФП, меньшим сроком ожидания до КВ и меньшими экономическими затратами; и более безопасна, т. к. сопровождается меньшим числом малых геморрагических осложнений.

2. Выявлена взаимосвязь между наличием бессимптомных микроэмболий по данным МРТ головного мозга и риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациентов с персистирующей ФП, а также степенью артериальной гипертензии, возрастом, повышением активности прокоагулянтного звена гемостаза, повышением уровня глюкозы крови. Подтверждена диагностическая значимость тромбоэластометрического показателя времени свертывания крови в тесте INTEM для оценки антикоагулянтного эффекта дабигатрана.

3. Показатель продольной деформации левого предсердия (PALS) рекомендуется использовать в комплексной оценке пациентов с ФП, подлежащих электрической кардиоверсии. При регистрации показателя PALS ниже установленного порогового уровня 9,2 % высока вероятность рецидива ФП и неэффективности КВ.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Автором диссертации осуществлялся набор клинического материала, контролировалось состояние пациентов в динамике, а также осуществлялось ведение пациентов на стационарном и амбулаторном этапе. Проводилась интерпретация электрокардиограммы, все инструментальные методы исследования (холтеровское мониторирование, чреспищеводная эхокардиография, эхокардиография) выполнены с непосредственным участием соискателя. Осуществлялось динамическое наблюдение и клиническая оценка состояния пациентов в срок контрольного визита через 1 мес. после кардиоверсии. Выполнена статистическая обработка полученных результатов, их анализ и интерпретация. Автор была ответственным исполнителем темы НИР, в

рамках которой выполнялась диссертационная работа. Разработана и утверждена инструкция по применению «Методика последовательной антикоагулянтной терапии пациентов с персистирующей формой фибрилляции/трепетания предсердий до и после проведения кардиоверсии», рег. № 217-1210. Предложенный метод внедрен в ГУ РНПЦ «Кардиология», УЗ «Гомельский областной клинический кардиологический центр». Личное участие автора оценивается в 80 %.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на II Евразийском конгрессе кардиологов и VI Национальном съезде кардиологов Республики Беларусь (Минск, 2011); конгрессе «Нарушения ритма сердца 2016» (Бирмингем, Великобритания, 2016); конгрессе «Евротромбоз 2016» (Лондон, Великобритания, 2016); IV Евразийском конгрессе кардиологов (Ереван, Армения, 2016); Республиканской научно-практической конференции «Внезапная сердечная смерть: возможности и пути предотвращения» (Гомель, 2017); IX Международной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 2017); Международном конгрессе по нарушениям сердечного ритма «Europace-Cardiostim 2017» (Вена, Австрия, 2017); Международном конгрессе по клинической химии и лабораторной медицине «IFCC-WorldLab Congress» (Дурбан, ЮАР, 2017); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «II Гродненские аритмологические чтения» (Гродно, 2017); 10-й ежегодной конференции «Europe AF» (Лондон, Великобритания, 2017); Европейском конгрессе кардиологов ESC (Мюнхен, Германия, 2018).

### **Опубликование результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 24 печатных работы, из них 6 статей в рецензируемых журналах, 3 – в сборниках научных трудов, материалах конференций, конгрессов, 15 тезисов докладов – в материалах научных съездов, конференций (Беларуси, России, Великобритании, Австрии, ЮАР, Германии). Количество авторских листов составило 5,1. Утверждена в соавторстве с научным руководителем инструкция по применению «Методика последовательной антикоагулянтной терапии пациентов с персистирующей формой фибрилляции/трепетания предсердий до и после проведения кардиоверсии», рег. № 217-1210.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста (без библиографического списка литературы и приложений), содержит 32 таблицы, 14

рисунков, 4 приложения. Состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения и библиографического списка (7 русскоязычных источников, 120 – источники на иностранных языках).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ**

### **Материал и методы исследования**

Критерии включения в исследование: 1) наличие у пациентов с ИБС персистирующей неклапанной ФП, подлежащей восстановлению СР; 2) сопоставимость обследуемых по критериям риска ТЭО и кровотечений в соответствии со шкалами CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED; 3) готовность пациента участвовать в исследовании с подписанием согласия.

Критерии исключения: 1) противопоказания к назначению антикоагулянтной терапии; 2) противопоказания к проведению МРТ ГМ; 3) нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда; 4) аортокоронарное шунтирование, операции радиочастотной аблации субстрата аритмий в анамнезе.

Конечные точки исследования: 1) частота случаев обнаружения микроэмболий и микрокровоизлияний по данным МРТ ГМ; 2) частота развития ишемического инсульта или ТИА, периферических эмболий, инфаркта миокарда или сердечно-сосудистой смерти; 3) частота случаев больших и малых кровотечений.

В исследование было включено 195 пациентов с персистирующей неклапанной ФП длительностью более 48 ч, которым показано восстановление СР. Пациенты были разделены случайным методом на 2 группы.

Основная группа (ОГ, 115 человек): пациенты, которым проводилась ускоренная подготовка к КВ в течение 1-7 сут. После КВ антикоагулянты назначались не менее 4 недель.

ОГ была разделена на две подгруппы:

- в подгруппе 1 (ОГ1) пациенты (n = 44) получали дабигатран в течение 1-7 сут до КВ, а после восстановления СР продолжали его прием в течение 4 недель.

- в подгруппе 2 (ОГ2) пациенты (n = 71) получали НМГ и варфарин в течение 1-2 сут до КВ, после нее – 4 недели варфарин (МНО = 2,0-3,0). НМГ продолжали вводили до достижения целевых значений МНО.

Группа контроля (ГК, 80 человек): пациенты, которые получали традиционную терапию варфарином в дозе, соответствующей МНО 2,0-3,0 не менее 3 недель до КВ и 4 недель после восстановления ритма.

Обследование до КВ включало: клинический осмотр с оценкой риска развития ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED, ЭКГ, ЭхоЭКГ, ЧП ЭхоЭКГ (за сутки до КВ), ХМ ЭКГ (1 сут до и после

КВ), общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи. В подгруппах 1 основной и у 20 человек ГК проводилась ТЭМ и ТГТ. В ОГ1 (n = 41) и у части пациентов ГК (n = 28) выполнялась МРТ ГМ исходно и через 7 дней после КВ.

На контрольном визите через 4 недели после КВ проводилась клиническая оценка состояния пациента с учетом неврологического статуса, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ.

**Статистический анализ.** Анализ результатов исследования проводился с использованием статистических программ MS Excel, Statistica 8.0, SPSS 23, GraphPad Prism 6. Нормальность распределения признака оценивалась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро–Уилка W. При нормальном распределении признака данные приводились как средние величины (M)±стандартные отклонения (SD), при распределении, отличном от нормального, – как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Сравнение признаков по группам (независимые выборки) проводилось при помощи U-критерия Манна–Уитни. Оценка зависимых выборок выполнялась с использованием критерия знаков и Вилкоксона.

Взаимосвязь между признаками исследовали при помощи корреляционного анализа по Спирмену и Кендаллу. Для оценки ассоциации между бинарными признаками, между бинарным и количественным признаками, а также для расчета пороговых значений в ряде случаев проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых.

Различия между двумя независимыми выборками по качественному бинарному признаку проводили методом построения таблиц сопряженности и их анализом с использованием точного критерия Фишера, по порядковому признаку – с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

### **Сравнение традиционного и ускоренного методов антикоагулянтной терапии в период кардиоверсии пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий с анализом данных клинических обследований, исходов и длительности лечения**

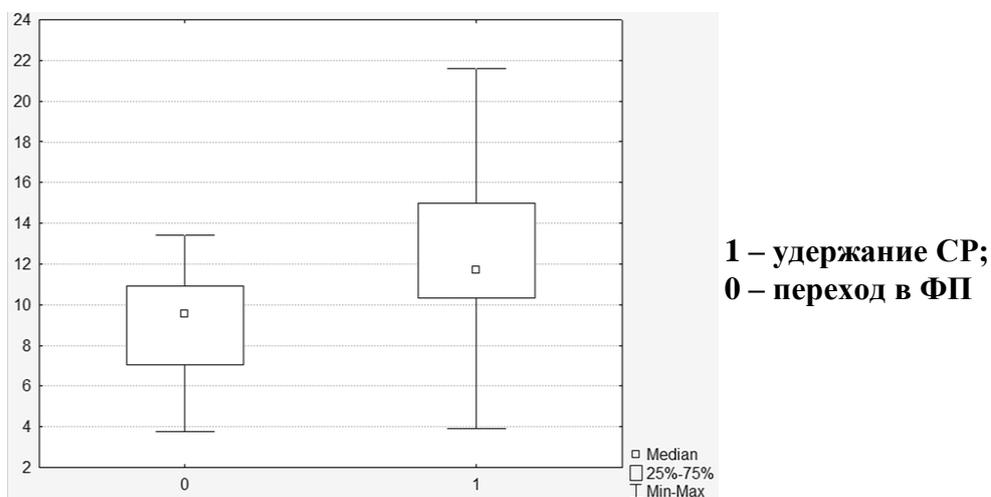
В группе ускоренной антикоагулянтной подготовки по данным ЧП ЭхоКГ пиковая скорость кровотока (ПСК) в ушке левого предсердия (ЛП) была достоверно выше – 0,46 м/с [0,38; 0,56], чем в группе традиционной терапии варфарином – 0,41 м/с [0,31; 0,51],  $p = 0,038$ .

Установлена достоверная отрицательная корреляция между длительностью персистирования ФП и скоростью кровотока в ушке ЛП ( $r = - 0,254$ ,  $n = 195$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждает важность сокращения сроков персистирования аритмии, т. к. это может опосредованно снизить риск ТЭО.

Использование краткосрочной антикоагулянтной подготовки к КВ способствует лучшему восстановлению систолической функции предсердий: в ОГ1 зарегистрировано достоверное снижение КСО ЛП после КВ – с  $69,7 \pm 23,8$  до  $59 \pm 15,8$  мл ( $p < 0,05$ ) в отличие от ГК, где показатели изменились с  $78,1 \pm 27$  до  $60,7 \pm 26,6$  мл ( $p > 0,05$ ).

В ОГ1 ( $n = 30$ ) и ГК ( $n = 20$ ) при оценке ЭхоКГ показателей, характеризующих механическую функцию ЛП, через 1 мес. после КВ зарегистрирован достоверный прирост показателей продольной деформации ЛП (PALS): с  $11,3\%$  [10; 14,7] до  $21,3\%$  [14,7; 26,7] в ОГ1 ( $p = 0,0001$ ) и с  $11,8\%$  [9,6; 14,9] до  $27,8\%$  [23,1; 29,5] в ГК ( $p = 0,01$ ). Обе группы не различались по выраженности пика продольной сократительной деформации PACS, который появлялся после восстановления СР. Индекс жесткости достоверно снижался как в ОГ1 (с  $0,56$  [0,43; 0,91] до  $0,33$  [0,18; 0,6]), так и в ГК (с  $0,68$  [0,51; 0,87] до  $0,31$  [0,25; 0,42],  $p < 0,05$ ).

При анализе взаимосвязи между показателем продольной пиковой деформации ЛП PALS, измеренным до КВ, и способностью к удержанию СР в исследуемой когорте пациентов были выявлены достоверно более низкие значения PALS среди лиц с ранним рецидивом и переходом в постоянную ФП –  $9,08\%$  [7; 10,9], чем в группе с сохраненным синусовым ритмом к 1 мес. наблюдения –  $12,3\%$  [10,3; 15],  $p = 0,016$  (рисунок 1).

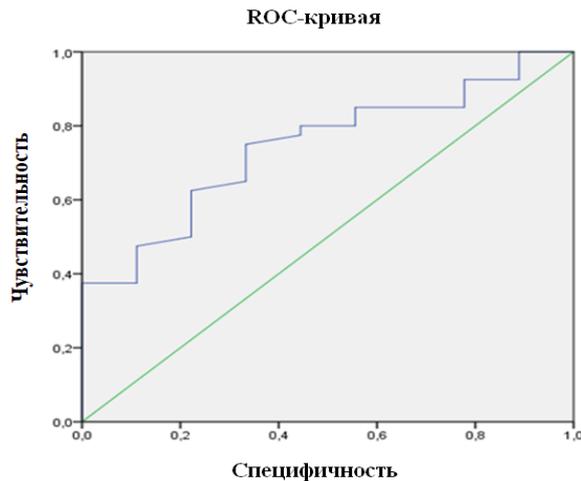


**Рисунок 1. – Исходные показатели пиковой деформации левого предсердия в группах**

Установлена достоверная положительная взаимосвязь между показателем PALS и удержанием СР ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 49$ ).

У пациентов, сохраняющих СР через 1 мес., зарегистрировано достоверное увеличение PALS – с  $12,3\%$  [10,3; 15] до  $23,1\%$  [18,4; 27,8],  $p = 0,000008$ , TLPS – с  $345 \pm 67,9$  до  $408,7 \pm 52,6$  мс,  $p = 0,002$ , появился второй пик продольной деформации PACS и составил  $9,7 \pm 3,7\%$ . Прирост выраженности деформации ЛП на СР через 1 мес. составил  $11,7 \pm 7,1\%$ ,  $p = 0,000008$ . Индекс жесткости миокарда ЛП значимо уменьшился с  $0,56$  у.е. [0,39; 0,83] до  $0,31$  у.е. [0,22; 0,52],  $p = 0,0007$ .

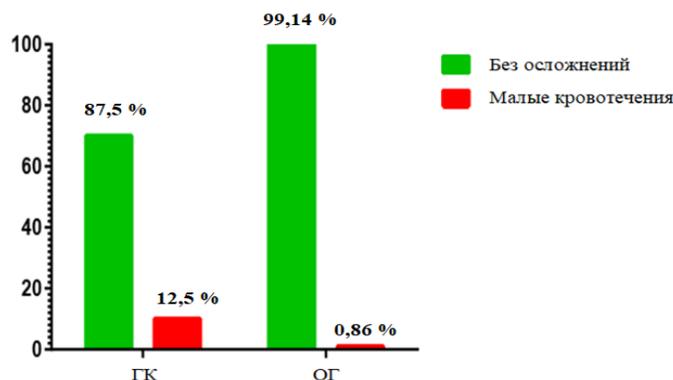
Показатель PALS после КВ значительно увеличился по сравнению с исходным как у пациентов с СР (от 11,7 % [10,3; 14] до 25 % [19,6; 31],  $p = 0,0001$ ), так и у лиц с рецидивами ФП, но успешным восстановлением и удержанием СР ( $n = 12$ ) – от 11,6 % [9,6; 11,7] до 20,3 % [14; 23],  $p = 0,01$ . Однако у пациентов с рецидивами ФП показатели деформации ЛП через 1 мес. после КВ были ниже с достоверно меньшей степенью прироста выраженности деформации ЛП  $\Delta$ PALS – 7,2 % [2,7; 10,7] в сравнении с 11,8 % [8,9; 18,3] в группе без рецидивов,  $p = 0,04$ .



**Рисунок 2. – Ассоциация показателей пиковой деформации левого предсердия с ранним рецидивом ФП**

Установлено пороговое значение PALS – 9,2 %. При показателях деформации стенок ЛП ниже рассчитанного уровня высока вероятность рецидива ФП и неэффективности КВ (AUC – 0,743; чувствительность – 85 %; специфичность – 66,7 %,  $p = 0,024$ ) (рисунок 2).

К концу периода наблюдения ни у одного из пациентов в обеих группах ТЭО, клинически значимых больших кровотечений, инфарктов миокарда не отмечалось.



**Рисунок 3. – Частота регистрации малых геморрагических осложнений в ОГ и ГК**

Из осложнений в ГК регистрировались эпизоды малых кровотечений: у 4 пациентов (5 %) – макрогематурия, у 1 (1,25 %) – носовое кровотечение, у 2 (2,5 %) – выраженные подкожные гематомы, 2 случая (2,5 %) кровоизлияния в склеру. Данные осложнения потребовали обращения к профильному специалисту,

временной отмены варфарина и выполнения теста на МНО. У 1 пациентки (1,25 %) развилось маточное кровотечение, потребовавшее госпитализации. В ОГ2 у 1 пациента (1,4 %) развилось носовое кровотечение на фоне МНО>3 при приеме варфарина после КВ. В ОГ1 эпизодов малых кровотечений не наблюдалось (рисунок 3).

В группе традиционной подготовки с использованием варфарина отмечается достоверно большее количество малых геморрагических осложнений (12,5 %) в сравнении с группой ускоренной подготовки (0,86 %),  $p = 0,0007$ . В группе ускоренной подготовки дабигатраном геморрагии не зафиксированы (таблица 1).

Таблица 1. – Частота регистрации малых кровотечений в группах

Показатель	ОГ1 (n = 44)	ОГ2 (n = 71)	ОГ (n = 115)	ГК (n = 80)
Малые кровотечения, n (%)	-	1 (1,4)	1 (0,86)	10 (12,5)
p	0,0143	0,0104	0,0007	

Примечание – p – достоверность различий между ГК и исследуемыми группами (ОГ, ОГ1, ОГ2).

Таким образом, выявленные достоверные различия по частоте возникновения малых геморрагических осложнений в ОГ1, ОГ2 и ОГ с их частотой в ГК подтверждают, что использование антикоагулянтной (АК) подготовки как с НМГ, так и с дабигатраном в период КВ сопряжено с меньшим риском развития кровотечений.

Абсолютный риск вероятности развития малых кровотечений в группе ускоренной АК подготовки составил 0,0087 в ОГ и 0,125 в ГК. Снижение абсолютного риска при применении ускоренного метода АК подготовки перед КВ составило 0,1163. Относительный риск (ОР) вероятности развития малых кровотечений составил 0,069 [95 % ДИ 0,009; 0,53], снижение ОР – на 0,93.

Число пациентов, которых надо пролечить данным методом для предотвращения 1 случая малого кровотечения, составляет 8 человек. Предотвращая случаи малых кровотечений, появляется возможность избавить пациента от дополнительного обращения за медицинской помощью и снизить расходы на лечение этой категории пациентов.

Отношение шансов развития малых кровотечений в ОГ по отношению к ГК составило 0,062 [95 % ДИ 0,007; 0,49]. Таким образом, в группе ускоренной АК подготовки частота возникновения геморрагических осложнений была достоверно ниже. При сравнении ОГ1 и ОГ2 между собой антикоагулянтная терапия дабигатраном представляется более предпочтительной, т. к. при использовании НМГ после КВ требуется прием варфарина не менее 4 недель, что повышает вероятность кровотечений.

При сравнении эффективности проведенной КВ выявлено, что частота рецидивов была высокой во всех исследуемых группах и составила 19 человек (43,18 %) в ОГ1, 15 (21,1 %) – в ОГ2 и 31 (38,75 %) – в ГК (таблица 2).

Таблица 2. – Частота рецидивов в группах в зависимости от срока возникновения

Показатель	ОГ1 (n = 44)	ОГ2 (n = 71)	ОГ (n = 115)	ГК (n = 80)
Рецидивы, n (%)	19 (43,18)	15 (21,1)	34 (29,56)	31 (38,75)
p	0,7	0,02	0,21	
Ранний рецидив, n (%)	2 (4,5)	1 (1,4)	3 (2,6)	4 (5)
p	1,0	0,37	0,44	
Подострый рецидив, n (%)	13 (29,5)	9 (12,7)	22 (19,1)	17 (21,3)
p	0,38	0,19	0,71	
Поздний рецидив, n (%)	4 (9)	6 (8,5)	10 (8,7)	10 (12,5)
p	0,76	0,44	0,47	

Примечание – p – достоверность различий между ГК и исследуемыми группами (ОГ, ОГ1, ОГ2).

Всем пациентам с рецидивами проводилась повторная конверсия ритма путем введения амиодарона, поэтому СР при контрольном визите сохранялся у 37 (84,1 %) пациентов в ОГ1, 65 (91,5 %) – в ОГ2 и 68 (85 %) – в ГК. В целом зарегистрирована тенденция к меньшей частоте встречаемости рецидивов ФП при использовании ускоренной антикоагулянтной подготовки, не достигающая, однако, статистически достоверной значимости. В ОГ2 общее количество повторных срывов ритма было достоверно меньше по сравнению с ГК ( $p = 0,02$ ).

Общая тенденция к сокращению числа возвратов ФП в группе ускоренной антикоагулянтной подготовки может быть обусловлена сокращением сроков персистирования аритмии. Длительность нахождения в ФП в ОГ1 и ОГ2 была значительно ниже ( $p = 0,007$  и  $p = 0,00014$  соответственно) по сравнению с ГК (таблица 3). Это объясняется тем, что при использовании краткосрочной схемы исключается необходимость трехнедельного приема антикоагулянта, который в реальной жизни при подборе дозы варфарина затягивается. В нашем исследовании срок приема антикоагулянта при использовании варфарина составил 61,5 дня [36,5; 111]. Планируемая КВ откладывалась при этом из-за невозможности достичь целевых значений МНО.

Важность сокращения сроков персистирования подтверждает и тот факт, что в ОГ2 с достоверно меньшим числом рецидивов – 15 (21,1 %) в сравнении с 31 (38,75%) в ГК ( $p = 0,02$ ) зарегистрирована наименьшая длительность персистирования ФП.

Таблица 3. – Среднее время ожидания и время приема антикоагулянтов до кардиоверсии в группах

Показатель	ОГ1 (n = 44)	ОГ2 (n = 71)	ГК (n = 80)
Время персистирования ФП до КВ	60* [30; 89,5]	45** [17; 79]	90 [51,5; 153,5]
Время приема АК до КВ	2** [1; 5]	1** [1; 3]	61,5 [36,5; 111]
* – достоверность различий между исследуемыми группами (ОГ1, ОГ2) и контролем (ГК), $p < 0,01$ ;			
** – достоверность $p < 0,001$ .			

Сроки назначения антикоагулянтов в ОГ1 и ОГ2 были значительно короче, чем в ГК, и составили 2 дня [1; 5] для дабигатрана и 1 сут для НМГ ( $p < 0,00001$ ), при этом НМГ за весь период лечения назначались в среднем в течение 6 дней [4; 7] (таблица 3, рисунок 4).

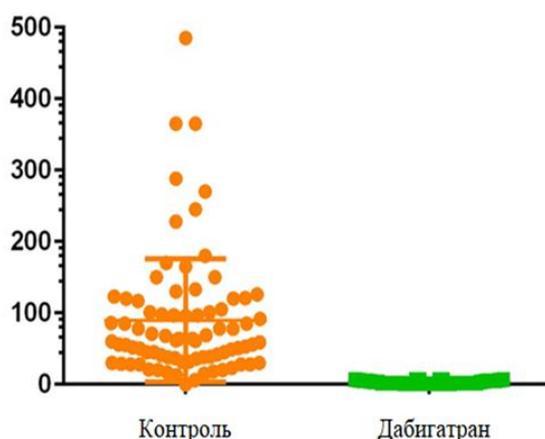
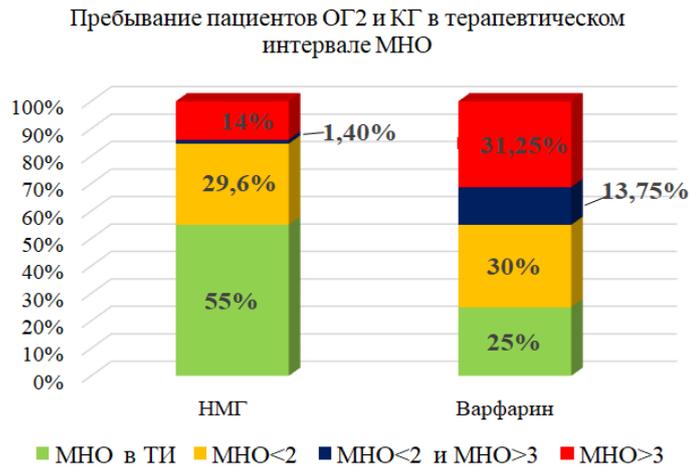


Рисунок 4. – Длительность приема (дни) оральных антикоагулянтов до КВ в ОГ1 и ГК

Использование дабигатрана исключает необходимость проведения парентеральных инъекций в отличие от методики с применением НМГ, а также приводит к значительному сокращению времени приема препарата перед процедурой конверсии ритма ( $p < 0,001$ ).

При анализе частоты нахождения в терапевтическом интервале МНО у пациентов в группе варфарина обнаружено, что у большинства лиц ГК в течение срока наблюдения отмечались эпизоды лабильного МНО. Так, у 60 человек (75 %) ГК было зарегистрировано МНО  $< 2$  либо  $> 3$ . Количество пациентов в ОГ2 с лабильным МНО было значительно ниже, т. к. они начинали принимать варфарин только в момент назначения НМГ – 32 человека (45 %) (рисунок 5). МНО  $< 2$  регистрировалось у 35 человек (43,8 %) в ГК и в 22 случаях (31 %) в ОГ2,  $p = 0,13$ . У 36 человек (45 %) в ГК за период наблюдения был зарегистрирован хотя бы один эпизод МНО  $> 3$ , доля таких пациентов в ОГ2 была значительно ниже – 11 человек (15,5 %),  $p = 0,0001$ .



**Рисунок 5. – Сравнение частоты пребывания пациентов в терапевтическом интервале МНО за период наблюдения в ОГ2 и ГК**

Таким образом, большая часть пациентов, принимавших варфарин после восстановления СР, в тот или иной период времени подвергались риску ТЭО вследствие недостаточно эффективной гипокоагуляции. Превышение верхней границы ТИ, чреватое возможными кровотечениями, также встречалось часто. Очевидное преимущество использования дабигатрана в период до и после КВ по сравнению с варфарином в стабильном уровне эффективной гипокоагуляции.

#### **Данные магнитно-резонансного исследования головного мозга у пациентов с персистирующей ФП в период до и после кардиоверсии и оценка взаимосвязи с антикоагулянтной терапией**

Частота обнаружения БМЭ ГМ у пациентов с персистирующей ФП до КВ была высока независимо от вида антикоагулянтной терапии и длительности течения срыва ритма – 75,6 % в ОГ1 и 64,3 % в ГК ( $p = 0,38$ ). После контрольного исследования зарегистрировано по одному случаю возникновения нового очага БМЭ в каждой из сравниваемых групп – 2,4 % (ОГ1) против 3,57 % (ГК),  $p = 0,68$ , что подтверждает вывод о безопасности и эффективности как традиционной схемы антикоагулянтной подготовки варфарином, так и ускоренной с использованием дабигатрана в период КВ.

При оценке взаимосвязи между обнаружением БМЭ при исходной МРТ ГМ и клиническими характеристиками пациентов выявлены статистически значимые различия по возрасту, риску ТЭО и кровотечениям, ФВ ЛЖ. Пациенты с выявленными БМЭ ( $n = 49$ ) на исходном МРТ ГМ были достоверно старше, их возраст составил  $59,6 \pm 7,1$  года по сравнению  $52,6 \pm 8,9$  года у пациентов без БМЭ ( $n = 20$ ),  $p = 0,002$ . Они имели более высокий риск ТЭО по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  – 2 балла [1; 3] против 1 балла [0; 1,5] у лиц без БМЭ ( $p = 0,005$ ); риск кровотечений в соответствии со шкалой HAS-BLED также был выше – факторы риска отсутствовали у 60 % пациентов ( $n = 12$ ) без БМЭ в сравнении с 26,5% ( $n = 13$ ) в группе с БМЭ ( $p = 0,02$ ). У лиц с БМЭ ФВ ЛЖ составила  $54,4 \pm 9,4$  %, что

достоверно ниже по сравнению с  $58,5 \pm 6,8$  % у лиц без изменений на МРТ ГМ ( $p = 0,04$ ).

Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между степенью риска ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и наличием БМЭ по данным МРТ ГМ ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,001$ ;  $n = 69$ ), между степенью риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,005$ ;  $n = 69$ ), а также корреляция со степенью АГ ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,018$ ;  $n = 69$ ), и положительная взаимосвязь с возрастом ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,000$ ;  $n = 69$ ).

Выявленные взаимосвязи между клиническими признаками и БМЭ подтверждены результатами ROC-анализа (таблица 4).

Таблица 4. – Данные ROC-анализа ассоциации БМЭ ГМ с риском развития ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, наличием АГ, возрастом пациентов

Показатель	Площадь под кривой	p	ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,875	0,006	0,773	0,977
АГ	0,658	0,039	0,512	0,803
Возраст	0,757	0,001	0,62	0,895

Ассоциация наибольшей силы зарегистрирована между наличием БМЭ и риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $r = 0,39$  по Спирмену;  $p = 0,001$ ;  $n = 69$ ; ROC-анализ – AUC = 0,875;  $p = 0,006$ ; ДИ 0,773-0,977).

При анализе ТЭМ в тесте FIVTEM у пациентов с БМЭ показатели, характеризующие плотность и качества сгустка ( $\alpha$  angle, МА10, МА20, MCF), были достоверно выше, чем у пациентов без БМЭ. Так, максимальная амплитуда сгустка к 10 и 20 мин в группе с БМЭ составила  $18,7 \pm 4,1$  и  $20 \pm 4,3$  мм соответственно в сравнении с  $14,1 \pm 1,6$  и  $15 \pm 1,67$  мм ( $p < 0,05$ ) в группе без БМЭ. Значение максимальной плотности сгустка (MCF) также было больше –  $20,5 \pm 4,3$  против  $15,5 \pm 1,9$  мм ( $p < 0,05$ ). Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между показателями теста FIVTEM и наличием БМЭ при исходной МРТ ГМ у пациентов с персистирующей ФП ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,02$  для  $\alpha$  angle;  $r = 0,64$ ,  $p = 0,007$  для МА10;  $r = 0,648$ ,  $p = 0,003$  для МА20;  $r = 0,595$ ,  $p = 0,007$  для MCF по Спирмену). Таким образом, у пациентов с обнаруженными при МРТ ГМ очагами гиперинтенсивности отмечается тенденция к более активному образованию сгустка, что может являться одной из причин возникновения БМЭ.

У пациентов с БМЭ при исходном МРТ ГМ зарегистрировано достоверно более высокое содержание глюкозы в крови –  $6,34 \pm 2,4$  ммоль/л по сравнению с пациентами без БМЭ –  $5,4 \pm 0,5$  ( $p = 0,008$ ). Получена достоверная положительная взаимосвязь между содержанием глюкозы в крови и наличием БМЭ у пациентов с

персистирующей ФП ( $r = 0,32$  по Спирмену;  $p = 0,008$ ), что говорит о том, что субклиническое нарушение углеводного обмена может способствовать возникновению БМЭ ГМ.

Частота обнаружения БМК при исходном обследовании составила 17,07 % в ОГ1 и 7,14 % в ГК ( $p = 0,46$ ), а отсутствие новых случаев БМК при контрольной МРТ ГМ в исследуемых группах подтверждает безопасность обеих схем антикоагулянтного лечения в период КВ. У пациентов с БМК при исходном МРТ ГМ риск ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc был достоверно выше – 3 [1; 4] балла в сравнении с лицами без БМК – 1 [0; 4] балл,  $p = 0,002$ .

У пациентов с персистирующей ФП установлена достоверная положительная взаимосвязь между риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и наличием БМК при исходном МРТ ГМ ( $r = 0,32$ ,  $n = 69$ ,  $p = 0,009$ ), что говорит о большей вероятности развития БМК у пациентов с высоким риском по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, поэтому для данной категории пациентов надо принимать решение в пользу назначения антикоагулянтов с большим профилем безопасности.

#### **Данные лабораторных исследований у пациентов с персистирующей ФП, подлежащих кардиоверсии, на фоне антикоагулянтной терапии**

При анализе показателей ТЭМ у пациентов ОГ1 ( $n = 44$ ) и ГК ( $n = 20$ ), получающих оральные антикоагулянты, для тестов EXTEM, FIVTEM, APTEM зарегистрировано удлинение времени свертывания (СТ, с), превышающее референсные значения. У пациентов ГК, принимавших варфарин, показатели СТ в тестах EXTEM, FIVTEM, APTEM были достоверно выше – 150 с [108; 173], 133 с [95; 157], 163 с [114; 192] в сравнении с пациентами ОГ1, принимавших дабигатран – 99 с [84; 125], 91,5 с [78; 112], 103 с [85; 147] ( $p = 0,0001$ ;  $p = 0,00026$ ;  $p = 0,001$  соответственно).

Время свертывания (СТ) в тесте INTEM было достоверно длиннее в ОГ1 как через 1 сутки приема дабигатрана со значениями выше верхних референсных границ – 251 с [235; 304], так и на 4 сут – 249 с [233; 285], в то время как в ГК данный показатель находился в диапазоне максимальных нормальных значений и составил 186 с [179; 238] в 1 сут и 185 с [175; 239] на 4 сут ( $p = 0,000029$  и  $p = 0,002$  соответственно).

В тесте INTEM через сутки приема дабигатрана в ОГ1 отмечена достоверно большая длительность CFT 73,5 с [64; 91] против 65 с [51; 77] ( $p = 0,037$ ) при более низких показателях плотности сгустка: угол  $\alpha$  –  $73,1 \pm 5,2^\circ$  против  $75,5 \pm 6,8$ , MA10 –  $55,8 \pm 4,3$  против  $60 \pm 6,3$  мм, MA20 –  $62 \pm 3,7$  против  $65,9 \pm 4,7$  мм, MCF –  $63 \pm 3,8$  против  $67,1 \pm 4,3$  мм ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,005$ ;  $p = 0,0029$  и  $p = 0,0016$  соответственно) с сохранением данной тенденции на четвертые сутки, однако уже не достигающей достоверной значимости.

При сравнении показателей ТЭМ у пациентов ОГ1 исходно до назначения дабигатрана и через 1 сут его приема отмечено высоко достоверное удлинение времени свертывания (СТ) во всех тестах ТЕМ при приеме препарата: ЕХТЕМ – с 65 с [60; 70] до 99 с [84; 125], ИНТЕМ – с 175 с [157; 200] до 251 с [235; 304], FIBТЕМ – с 58 с [51; 65] до 91,5 с [78; 112], АРТЕМ – с 68 с [57; 78] до 103 с [85; 147] ( $p = 0,0014$  для ЕХТЕМ и АРТЕМ,  $p = 0,0009$  для ИНТЕМ и FIBТЕМ). Таким образом, выявлено значимое изменение показателей ТЭМ, в первую очередь СТ (с), что говорит о возможности использования данного лабораторного теста для контроля антикоагулянтного действия дабигатрана в определенных ситуациях.

При анализе показателей теста генерации тромбина прием как варфарина, так и дабигатрана ассоциирован со снижением эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП АUC) ниже референсных значений (261,6 мА [130,7; 336] в ОГ1 и 169,8 мА [154; 172] в ГК) и снижением максимальной концентрации тромбина (Смакс) (88,1 мА/мин [60,6; 100,2] в ОГ1 и 50,7 мА/мин [43; 56] в ГК) с достоверно более низкими показателями на фоне приема варфарина ( $p < 0,00001$ ).

У пациентов ОГ1 выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь между уровнем креатинина и ЭТП АUC ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,007$ ), креатинином и Смакс ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,001$ ), а также между уровнем глюкозы крови и ЭТП АUC ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,007$ ). Таким образом, чем выше уровень креатинина и глюкозы крови, тем более выражена способность дабигатрана угнетать генерацию тромбина у пациентов, что в конечном итоге может влиять на риск развития возможных кровотечений.

### **Сравнительная оценка экономической эффективности лечения в зависимости от метода антикоагулянтной подготовки в период кардиоверсии**

Пациенты в группах ускоренной подготовки проходили курс лечения в одну госпитализацию. При традиционной схеме с варфарином стационарное лечение было разделено на два этапа – в первую госпитализацию проводилась диагностика и назначение варфарина. По истечении необходимого периода приема варфарина пациенты госпитализировались повторно для восстановления СР. Продолжительность нахождения в стационаре в ГК составила 17 [14; 21] дней, в 2 раза и более превышая таковую в группах ускоренной подготовки – 5 [4; 7] дней в ОГ1 и 7 [5; 10] – в ОГ2 ( $p < 0,00001$ ). Экономические затраты на лечение пациентов рассчитывали как произведение средней длительности пребывания в стационаре на среднюю стоимость лечения, в которую включалась стоимость произведенной продукции, затраты по оплате пособия по временной нетрудоспособности, стоимость лечения в стационаре. Экономические затраты на лечение пациентов в ГК составили 2615,3 руб./1 чел. в сравнении с 745,7 руб./1 чел. в ОГ1 и 1121,3 руб./1 чел. в ОГ2. Таким образом, применение

НОАК, дабигатрана, в краткосрочной схеме антикоагулянтной подготовки в период до и после КВ ассоциировано с наименьшей средней стоимостью лечения на 1 человека ( $p < 0,00001$ ). Применение НМГ при ускоренной антикоагулянтной подготовке в период КВ также связано с меньшими затратами по сравнению с традиционной схемой лечения варфарином на 1 человека ( $p < 0,00001$ ), но является более дорогим лечением по сравнению со схемой лечения дабигатраном.

Также учитывались расходы, связанные с коррекцией развившихся малых геморрагических осложнений, доля которых составила 12,5 % в ГК и 1,4 % в ОГ2. Прямые затраты, связанные с развитием малых геморрагических эпизодов, составили 29,62 руб./1 чел., в случае развития макрогематурии – 35,76 руб.

Использование краткосрочной схемы антикоагулянтной подготовки у пациентов с персистирующей ФП в период КВ позволяет снизить стоимость лечения и уменьшить экономический ущерб, что обусловлено сокращением длительности пребывания пациентов в стационаре, а также сокращением расходов, связанных с коррекцией малых геморрагических осложнений.

При анализе минимизации стоимости лечения была рассчитана среднегодовая экономия при внедрении медицинской технологии (МТ), рассчитанная на объем внедрения:

$$\text{Э}_{\text{ГОД}} = (\text{Л}_{\text{Хср}} \times \text{С} + \text{Л}_{\text{ХПср}}) - (\text{Л}_{\text{Уср}} \times \text{С} + \text{Л}_{\text{УПср}}),$$

где С – объем внедрения, 100 пациентов/год;

$\text{Л}_{\text{Хср}}$  – средние затраты на лечение одного пациента в базовой МТ, руб.;

$\text{Л}_{\text{ХПср}}$  – средние затраты на лечение малых геморрагических осложнений на 100 пациентов/год при базовой МТ, руб.;

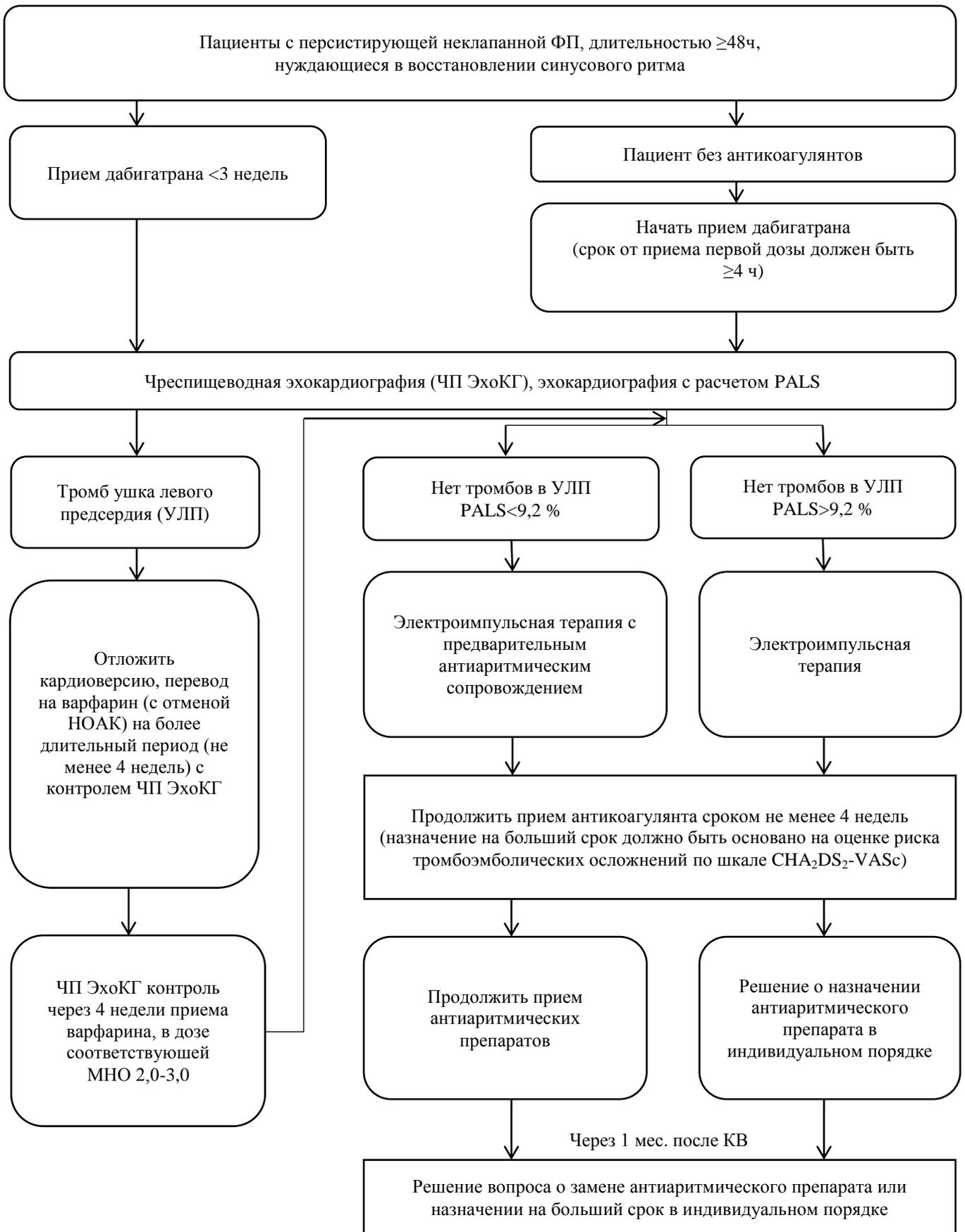
$\text{Л}_{\text{Уср}}$  – средние затраты на лечение одного пациента альтернативной МТ, руб.;

$\text{Л}_{\text{УПср}}$  – средние затраты на лечение малых геморрагических осложнений на 100 пациентов/год при альтернативной МТ, руб.

Годовой экономический эффект при использовании МТ с дабигатраном ( $\text{Э}_{\text{ГОДОГ1}}$ ) и МТ с НМГ ( $\text{Э}_{\text{ГОДОГ2}}$ ) составляет **187360,95** и **149759,48** руб. соответственно.

Таким образом, наиболее экономически эффективной и выгодной является схема краткосрочной подготовки с использованием дабигатрана, что позволяет снизить стоимость лечения по отношению к базовой технологии с варфарином на 71,5 %, а по отношению технологии с НМГ – на 14,3 %.

На основании полученных данных был предложен алгоритм ускоренной антикоагулянтной подготовки с дабигатраном в период КВ пациентов с персистирующей фибрилляцией ФП (рисунок 6).



**Рисунок 6. – Алгоритм ускоренной антикоагулянтной подготовки с использованием дабигатрана в период кардиоверсии (КВ) пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП)**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Ускоренная антикоагулянтная подготовка пациентов с персистирующей ФП в период кардиоверсии с использованием дабигатрана также эффективна, как и традиционная схема с варфарином и ускоренная схема с низкомолекулярными гепаринами, т. к. в исследуемых группах не зарегистрировано ТЭО (ИИ, инфарктов миокарда, эпизодов системных эмболий). Краткосрочная антикоагулянтная подготовка сопряжена с сокращением длительности персистирования ФП и сроков ожидания до КВ ( $p = 0,007$  для ОГ1 и  $p = 0,00014$  для ОГ2), а также со снижением КСО ЛП ( $p < 0,05$ ) и более высокими показателями ПСК в УЛП ( $p = 0,038$ ). При этом ускоренная антикоагулянтная подготовка пациентов с персистирующей ФП в период кардиоверсии не сопровождалась клинически значимыми большими кровотечениями и была сопряжена со снижением количества малых геморрагических осложнений ( $p = 0,0007$ ), что делает ее более безопасной в использовании и предпочтительной по отношению к традиционной схеме при условии возможности проведения ЧП ЭхоКГ [1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 20].

2. При проведении антикоагулянтной подготовки с дабигатраном исключается необходимость выполнения парентеральных инъекций в отличие от методики с применением НМГ; отмечается значительное сокращение времени приема препарата перед процедурой конверсии ритма ( $p < 0,001$ ); обеспечивается более эффективная и безопасная гипокоагуляция, т. к. исключаются связанные с приемом варфарина эпизоды лабильного МНО с выходом за пределы терапевтического интервала (в 75 % в ГК и в 45 % в ОГ2) [6, 20, 16].

3. По данным МРТ ГМ при применении традиционной схемы подготовки варфарином и ускоренной схемы с использованием дабигатрана в период КВ достоверных различий по частоте обнаружения БМЭ и БМК не выявлено. В обеих группах ЭКВ была сопряжена с крайне низким числом возникновения новых случаев БМЭ ( $p = 0,68$ ) при исходно высоком проценте их обнаружения до КВ. Новых случаев бессимптомных микрокровоизлияний (БМК) после ЭИТ не отмечалось. Установлена достоверная взаимосвязь между наличием БМЭ ГМ и степенью риска ТЭО по  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  ( $\text{AUC} = 0,875$ ;  $p = 0,006$ ; ДИ 0,773-0,977), возрастом ( $\text{AUC} = 0,757$ ;  $p = 0,001$ ; ДИ 0,62-0,895), степенью АГ ( $\text{AUC} = 0,658$ ;  $p = 0,039$ ; ДИ 0,51-0,803), а также риском кровотечений по шкале HAS-BLED ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,005$ ;  $n = 69$ ). У пациентов с БМЭ и персистирующей ФП зарегистрированы более высокие показатели ТЭМ в тесте FIBTEM ( $p < 0,05$ ), характеризующие плотность и качества сгустка ( $\alpha$  angle, MA10, MA20, MCF), с положительной взаимосвязью умеренной силы между наличием БМЭ и  $\alpha$  angle ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,02$ ), MA10 ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,007$ ), MA20 ( $r = 0,648$ ;  $p = 0,003$ ), MCF

( $r = 0,595$ ;  $p = 0,007$ ). У пациентов с БМЭ при исходном МРТ ГМ обнаружено более высокое содержание глюкозы в крови ( $p = 0,008$ ) с достоверной положительной взаимосвязью между БМЭ и уровнем глюкозы ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,008$ ). У пациентов с персистирующей ФП и БМК при исходном МРТ ГМ выше риск развития ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $p = 0,002$ ), выявлена положительная взаимосвязь между оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и наличием БМК при исходном МРТ ГМ ( $r = 0,32$ ;  $n = 69$ ;  $p = 0,009$ ) [4, 9, 15, 17, 18, 20].

4. Использование краткосрочной схемы антикоагулянтной подготовки у пациентов с персистирующей неклапанной ФП перед проведением КВ позволяет сократить длительность пребывания в стационаре и уменьшить расходы, связанные с коррекцией малых геморрагических осложнений, и таким образом снизить стоимость лечения ( $p < 0,00001$ ) и уменьшить экономический ущерб. Наиболее экономически эффективной и выгодной является схема краткосрочной подготовки с использованием дабигатрана, при применении которой годовой экономический эффект на 100 пролеченных человек в год составляет 187360,95 руб. [2, 6, 16].

5. У пациентов, получающих варфарин, наблюдается удлинение времени свертывания (СТ) по данным ТЭМ для тестов EXTEM, FIBTEM, APTEM, превышающее референсные значения, с достоверно более высокими показателями по сравнению с принимающими дабигатран ( $p = 0,0001$ ;  $p = 0,00026$ ;  $p = 0,001$  соответственно). У лиц с применением дабигатрана наряду с увеличением времени свертывания (СТ) в вышеуказанных тестах в отличие от пациентов, получающих варфарин, наблюдалось также значительное удлинение СТ со значениями выше верхних референсных границ в тесте INTEM на фоне приема дабигатрана ( $p = 0,000029$ ). При приеме как варфарина, так и дабигатрана отмечается снижение эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП) и максимальной концентрации тромбина с более низкими показателями на фоне варфарина ( $p < 0,00001$ ). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем креатинина и ЭТП AUC ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,007$ ), креатинином и Cmax ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,001$ ), а также между уровнем глюкозы крови и ЭТП AUC ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,007$ ) [19, 23, 24].

6. У пациентов с персистирующей неклапанной ФП с ранним рецидивом и переходом в постоянную ФП после ЭКВ отмечены более низкие исходные значения продольной пиковой деформации левого предсердия PALS ( $p = 0,016$ ). После ЭКВ при восстановлении синусового ритма выявлен значительный прирост показателей продольной деформации ЛП ( $p = 0,0001$  для ОГ1 и  $p = 0,01$  для ГК). У пациентов с повторными рецидивами ФП в течение срока наблюдения, но с успешным восстановлением и удержанием СР при измерении после ЭКВ показатели деформации ЛП были ниже с достоверно более низкой степенью ее прироста  $\Delta$ PALS ( $p = 0,04$ ) в сравнении с пациентами без рецидивов ФП. При

регистрации показателя PALS ниже 9,2 % высока вероятность рецидива ФП и неэффективности КВ (AUC – 0,743; чувствительность – 85 %; специфичность – 66,7 %,  $p = 0,024$ ) [5, 21, 22].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. У пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, подлежащих кардиоверсии, рекомендуется отдавать предпочтение ускоренной антикоагулянтной подготовке с использованием дабигатрана при наличии возможности проведения ЧП ЭхоКГ согласно разработанному алгоритму.

2. Перед проведением кардиоверсии у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий необходимо определение показателя продольной деформации левого предсердия PALS. При регистрации показателя PALS ниже установленного порогового уровня 9,2% высока вероятность рецидива ФП и неэффективности проводимой КВ.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия с персистирующей фибрилляцией предсердий / И. Н. Алексеевская, Ю. А. Персидских, И. В. Корнелюк, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова // Мед. панорама. – 2008. – № 6. – С. 40-44.

2. Персидских, Ю. А. Использование низкомолекулярных гепаринов при восстановлении синусового ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 6. – С. 3-19.

3. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / И. Н. Алексеевская, Ю. А. Персидских, И. В. Корнелюк, А. Г. Мрочек, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, О. А. Суджаева, О. М. Корнелюк // Вестн. аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 20-25.

4. Персидских, Ю. А. Сравнительная оценка различных методов антикоагулянтной терапии пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий в период кардиоверсии / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек // Мед. новости. – 2017. – № 12. – С. 66-73.

5. Персидских, Ю. А. Взаимосвязь показателей продольной деформации левого предсердия с эффективностью удержания синусового ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий в период кардиоверсии / Ю. А. Персидских, И. Б. Устинова, Т. В. Севрук // Кардиология в Беларуси. – 2018. – № 1. – С. 6-17.

6. Персидских, Ю. А. Оценка эффективности и безопасности современных схем антикоагулянтного лечения пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий в период кардиоверсии / Ю. А. Персидских // Кардиология в Беларуси. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 148-163.

### Статьи в сборниках научных трудов, материалов съездов, конференций, конгрессов

7. Взаимосвязь показателей variability желудочковых сокращений с тромбозом ушка левого предсердия при персистирующей мерцательной аритмии / И. Н. Алексеевская, И. В. Корнелюк, Ю. А. Персидских, М. И. Бельская / 9-й конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), Суздаль, 12-15 мая 2008 г. : материалы конгр. / Федер. Мед.-биол. агентство России [и др.]. – Суздаль, 2008. – С. 31.

8. Сравнительное изучение традиционной и ускоренной схем антикоагулянтной подготовки в профилактике тромбоэмболий при

восстановлении синусового ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / Ю. А. Персидских, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, И. Н. Алексеевская, О. Н. Коваленко, В. Ф. Голенища // Антикоагулянтная терапия на современном уровне : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. Л. Кабака, Н. П. Митьковской. – Минск, 2010. – С. 84–88.

9. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с персистирующей ФП и сопутствующей артериальной гипертензией и их клиническая значимость / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, Т. В. Ильина, Т. В. Севрук, Л. И. Плащинская, В. Ч. Барсукевич, Е. В. Ковш, А. А. Савченко // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы 9-й Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 18-19 мая 2017 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2017. – № 2. – С. 209–210.

### **Тезисы докладов**

10. Сравнительное изучение варфарина и фраксипарина в профилактике тромбоэмболий при восстановлении синусового ритма у пациентов с персистирующей мерцательной аритмией / Ю. А. Персидских, И. В. Корнелюк, И. Н. Алексеевская, О. А. Суджаева / Человек и лекарство : XIV Рос. нац. конгр., Москва, 14-18 апр. 2008 г. : тез. докл. / Рос. акад. наук [и др.] ; науч. ред. А. Г. Чучалин, Ю. Б. Белоусов. – М., 2008. – С. 262.

11. Transoesophageal echocardiographic findings in patients with persistent atrial fibrillation at low risk for stroke CHADS 0 or1) / I. Karnialuk, M. Aliakseyeuskaya, Y. Belskaya, Y. Persidskikh // ESC Congress, Munich, 30 Aug. – 3 Sept. 2008 : abstr. / Eur. Soc. of Cardiology ; ed. F. van der Werf. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 290.

12. Взаимосвязь эхокардиографических показателей с тромбозом ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей мерцательной аритмией / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек, И. В. Корнелюк, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, И. Н. Алексеевская, О. А. Суджаева, В. Ф. Голенища // I Евразийский конгресс кардиологов и III национальный конгресс кардиологов Казахстана, Астана, 20-21 окт. 2009 г. : сб. тез. – Астана, 2009. – С. 14.

13. Предикторы формирования тромбоза левого предсердия у пациентов с персистирующей мерцательной аритмией / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек, И. В. Корнелюк, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, И. Н. Алексеевская, О. А. Суджаева, В. Ф. Голенища // I Евразийский конгресс кардиологов и III национальный конгресс кардиологов Казахстана, Астана, 20-21 окт. 2009 г. : сб. тез. – Астана, 2009. – С. 9.

14. Частота и сроки рецидивов у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий после кардиоверсии в зависимости от способа

антикоагулянтной подготовки / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек, И. В. Корнелюк, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, И. Н. Алексеевская, О. А. Суджаева, В. Ф. Голенища // Кардиостим 2016 : IX Международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца, Санкт-Петербург, 18-20 февр. 2010 г. : сб. тез. – [Опубл. в журн.] Вестн. аритмологии. – 2010. – Прил. А. – С. 49.

15. Бессимптомные микроэмболии головного мозга у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, подлежащих кардиоверсии: частота встречаемости и ассоциация с риском тромбоэмболических осложнений по CHA2DS2-VASC / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек, Т. В. Ильина, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, В. Ч. Барсукевич, Л. И. Плащинская, Е. В. Ковш, А. А. Савченко // IV Евразийский конгресс кардиологов, Ереван, 10-11 окт. 2016 г. : тез. – [Опубл. в журн.] Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 3. – С. 56-57.

16. Использование дабигатрана при ускоренной антикоагулянтной подготовке к кардиоверсии пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, Л. И. Плащинская, В. Ч. Барсукевич, А. А. Савченко // Вопросы неотложной кардиологии 2016 : 9 Всерос. форум, Москва, 23-25 нояб. 2016 г. : тез. / Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс [и др.]. – М., 2016. – С. 15–16.

17. Сравнение дабигатрана и варфарина при антикоагулянтной подготовке к кардиоверсии у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, Т. В. Ильина, Л. И. Плащинская, В. Ч. Барсукевич, Е. В. Ковш, А. А. Савченко // 7 съезд кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь, Минск, 15-16 дек. 2016 г. : тез. докл. / Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Белорус. науч. о-во кардиологов. – Минск, 2016. – С. 897-898.

18. Brain MRI findings in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion / Y. Persidskikh, A. Mrochek, T. Ilyina, D. Goncharik, L. Plashinskaya // Heart Rhythm Congress, Birmingham, 9-12 Oct. 2016 : arstr. / Eur. Soc. of Cardiology ; ed. J. Camm. – [Publ.] Europace. – 2016. – Vol. 18, suppl. S2. – P. ii5.

19. Applicability of thromboelastometry in assessment of oral anticoagulants effects in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion / Y. Persidskikh, M. Kaliadka, A. Mrochek, I. Russkikh, D. Goncharik, A. Chasnoits, L. Plashchinskaya // IFCC Worldlab Durban 2017 : 23<sup>rd</sup> Int. Congr. of the South African Assoc. for Clin. Biochem. and Lab. Med., Durban, 22-25 Oct. 2017 : abstr. – [Publ.] Clin. Chem. and Lab. Med. – 2017. – Vol. 55, spec. suppl. – P. S1315.

20. Short-term pre cardioversion anticoagulation with dabigatran etexilate in patients with persistent atrial fibrillation / Y. Persidskikh, A. Mrochek, D. Goncharik, A. Chasnoits, L. Plashchinskaya, V. Barsukevich, T. Ilyina, A. Savchenko, T. Sevruck /

Ehra Europace – Cardiostim 2017, Vienna, 18-21 June 2017 : abstr. / Eur. Soc. of Cardiology ; ed. J. Camm. – [Publ.] Europace. – 2017. – Vol. 19, suppl. 3. – P. iii398.

21. Взаимосвязь продольной деформации левого предсердия и тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / Ю. А. Персидских, А. Г. Мрочек, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, Л. И. Плащинская, В. Ч. Барсукевич, Е. С. Ребеко, А. А. Савченко // VI Евразийский конгресс кардиологов, Москва, 18-19 апр. 2018 г. : тез. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2018. – С. 90–91.

22. Association of left atrial strain with arrhythmia recurrences in patients with persistent atrial fibrillation undergoing cardioversion / Y. Persidskikh, A. Mrochek, I. Ustinova, T. Sevruk, D. Goncharik, A. Chasnoits, L. Plashchinskaya, V. Barsukevich, E. Rebeko, A. Savchenko // ESC Congress, Munich, 25-28 Aug. 2018 : abstr. / Eur. Soc. of Cardiology ; ed. T. F. Luscher. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, suppl. – P. 1369.

23. Изучение показателей тромбоэластометрии при приеме дабигатрана или варфарина пациентами с персистирующей фибрилляцией предсердий / Ю. А. Персидских, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, В. Ч. Барсукевич, Л. И. Плащинская, Е. С. Ребеко, А. А. Савченко // Сердечная недостаточность-вызов современности: ответные меры : тез. докл. Пленума Белорус. о-ва кардиологов, кардио-, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов с междунар. участием, Минск, 13-14 дек. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 937.

24. Показатели теста генерации тромбина у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, получающих дабигатран или варфарин / Ю. А. Персидских, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, В. Ч. Барсукевич, Л. И. Плащинская, Е. С. Ребеко, А. А. Савченко // Сердечная недостаточность-вызов современности: ответные меры : тез. докл. Пленума Белорус. о-ва кардиологов, кардио-, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов с междунар. участием, Минск, 13-14 дек. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 938.

### **Инструкция по применению**

25. Методика последовательной антикоагулянтной терапии пациентов с персистирующей формой фибрилляции/трепетания предсердий до и после проведения кардиоверсии : инструкция по применению № 217-1210 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.04.2011 / сост. А. Г. Мрочек, И. В. Корнелюк, Д. Б. Гончарик, А. Р. Часнойть, Ю. А. Персидских, И. Н. Алексеевская, Т. Г. Бурмистрова. – Минск, 2010. – 34 с.

## Резюме

**Персидских Юлия Александровна**

### **Сравнительная оценка различных методов антикоагулянтной терапии пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий в период кардиоверсии**

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий (ФП), кардиоверсия (КВ), тромбоэмболические осложнения (ТЭО), геморрагические осложнения, антикоагулянтная (АК) терапия, варфарин, дабигатран, низкомолекулярные гепарины (НМГ).

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку различных методов антикоагулянтной терапии пациентов с персистирующей ФП в период кардиоверсии.

**Методы исследования:** электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), чреспищеводная ЭхоКГ, мониторингирование ЭКГ, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ), тромбоэластометрия (ТЭМ), тест генерации тромбина (ТГТ).

**Результаты.** Доказана эффективность и безопасность ускоренной АК подготовки с дабигатраном в период КВ у пациентов с персистирующей ФП, что подтверждено отсутствием ТЭО и больших кровотечений. Установлено, что КВ независимо от способа АК подготовки не связана с возникновением новых эпизодов бессимптомных микроэмболий (БМЭ) и микрокровоизлияний по данным МРТ ГМ. Ускоренная подготовка с дабигатраном сопряжена со снижением количества малых кровотечений, с сокращением длительности персистирования ФП, сроков ожидания до КВ и экономических затрат. Выявлена положительная взаимосвязь между БМЭ при исходной МРТ ГМ и оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, степенью АГ, возрастом, повышением активности прокоагулянтного звена гемостаза, повышением уровня глюкозы крови. Установлено, что прием дабигатрана у пациентов с персистирующей ФП достоверно удлиняет время свертывания (СТ) во всех тестах ТЭМ с удлинением СТ в тесте INTEM выше референсных значений, которое отсутствует при приеме варфарина. Установлено, что при наличии рецидивов ФП после КВ отмечается меньший прирост показателя продольной деформации предсердий. Рассчитан пороговый уровень исходной продольной деформации предсердий, ниже которого высока вероятность рецидива ФП.

**Степень использования, рекомендации по использованию:** разработанные методы внедрены и применяются в лечебно-профилактических учреждениях Республики Беларусь.

**Области применения:** кардиология.

**Рэзюмэ****Персідскіх Юлія Аляксандраўна****Параўнальная ацэнка розных метадаў антыкаагулянтнай тэрапіі пацыентаў с персістэнтнай фібрыляцыяй перадсэрдзяў у перыяд кардыяверсіі**

**Ключавыя словы:** фібрыляцыя перадсэрдзяў (ФП), кардыяверсія (КВ), тромбаэмбалічныя ўскладненні (ТЭУ), гемарагічныя ўскладненні, антыкаагулянтная (АК) тэрапія, варфарын, дабігатран, нізкамалекулярныя гепарыны (НМГ).

**Мэта даследвання:** правесці параўнальную ацэнку розных метадаў антыкаагулянтнай тэрапіі пацыентаў с персістэнтнай ФП у перыяд кардыяверсіі.

**Метады даследвання:** электракардыяграфія, эхакардыяграфія (ЭхаКГ), празстрававодная ЭхаКГ, манітарыраванне ЭКГ, магнітна-резанансная тамаграфія галаўнога мозга (МРТ ГМ), тромбаэластаметрыя (ТЭМ), тэст генерацыі трамбіна (ТГТ).

**Вынікі.** Даказана эфектыўнасць і бяспечнасць паскоранай АК падрыхтоўкі з дабігатранам у перыяд КВ у пацыентаў з персістэнтнай ФП, што пацверджана адсутнасцю ТЭУ і вялікіх крывацёкаў. Устаноўлена, што КВ незалежна ад спосабу АК падрыхтоўкі не звязана з узнікненнем новых эпیزодаў бессімптомных мікраэмбалій (БМЭ) і мікракровазліццяў па дадзеным МРТ ГМ. Паскораная падрыхтоўка з дабігатранам спалучана са зніжэннем колькасці малых крывацёкаў, скарачэннем працягласці персістэнцыі ФП, часу чакання да КВ і эканамічных затрат. Выяўлена станоўчая ўзаемасувязь паміж БМЭ пры зыходнай МРТ ГМ і ацэнкай па шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ , ступенню АГ, узростам, павышэннем актыўнасці пракаагулянтага зв'язана гемастазу, павышэннем узроўню глюкозы крыві. Устаноўлена, што прыём дабігатрана ў пацыентаў з персістэнтнай ФП значна падаўжае час згусання (СТ) ва ўсіх тестах ТЭМ з падаўжэннем СТ у тэсце ІNTEM вышэй за рэферэнсныя значэнні, што адсутнічае пры прыеме варфарыну. Устаноўлена, што пры наяўнасці рэцыдываў ФП пасля КВ адзначаецца меншы прырост паказчыка падоўжнай дэфармацыі перадсэрдзяў. Разлічан парогавы ўзровень зыходнай падоўжнай дэфармацыі перадсэрдзяў, ніжэй якога павышана імавернасць рэцыдыву ФП.

**Ступень выкарыстання, рэкамендацыі па выкарыстанні:** распрацаваныя метады ўкаранення і выкарыстоўваюцца ў лячэбна-прафілактычных установах Рэспублікі Беларусь.

**Вобласць ужывання:** кардыялогія.

## Summary

**Persidskikh Yuliya Aleksandrovna**

### **Comparison of different anticoagulation methods in patients with persistent atrial fibrillation undergoing cardioversion**

**Keywords:** atrial fibrillation (AF), cardioversion (CV), thromboembolic complications (TOE), hemorrhagic complication, anticoagulation, warfarin, dabigatran, low molecular weight heparins (LMWH) .

**Objective:** to compare different methods of anticoagulation in patients with persistent AF undergoing cardioversion.

**Methods:** electrocardiography, echocardiography (Echo), transoesophageal Echo, 24-hours ECG monitoring, brain magnetic resonance imaging (brain MRI), coagulogram, thromboelastometry (TEM), thrombin generation test (TGT).

**Results.** Effectiveness and safety of short term anticoagulation with dabigatran were proved in patients with persistent AF undergoing cardioversion by absence of TOE and major bleedings during follow-up. There is no association between CV and appearance of new events of brain silent microembolic lesions (SML) or microbleedings independently of anticoagulation method. Short term anticoagulation with dabigatran in period CV is associated with decrease of minor bleedings, with shortening of AF episode duration, with reduction of time to CV, with reduction of treatment cost. Positive correlation was revealed between SML at initial brain MRI and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, degree of arterial hypertension, age, increasing of procoagulation blood activity, increasing of glucose level. Clotting time was significantly extended for all TEM tests with prolongation of CT in INTEM above reference ranges, the last thing was absent in warfarin group. Peak atrial longitudinal strain (PALS) increased less in patients with AF recurrences after CV. Cut-off level for initial PALS was calculated, below which there is big probability of AF recurrence after CV.

**Level of application, guidance on application:** the developed methods have implemented and are applied in health-care institution of the Republic of Belarus.

**Field of application:** cardiology.