

## Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и имплантированным устройством для кардиоресинхронизирующей терапии

Киргизова М. А., Савенкова Г. М., Курлов И. О., Криволапов С. Н., Баталов Р. Е., Попов С. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) после имплантации устройств для кардиоресинхронизирующей терапии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) при наличии фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** В исследование включено 93 пациента, наблюдавшихся с 2014 по 2016гг. (71 мужчина и 22 женщина) в возрасте 33-85 лет ( $59,7 \pm 10,6$ ) с ИБС стабильного течения (группа 1,  $n=44$ ) и ДКМП (группа 2,  $n=49$ ). У всех пациентов диагностирована ФП. Фракция выброса левого желудочка составляла  $30,6 \pm 3,8\%$ , конечно-диастолический размер левого желудочка —  $230,9 \pm 60,8$  мм. Все пациенты получали антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений: антагонист витамина К (варфарин) или ПОАК. Проведен анализ медицинской документации, записей ЭКГ за период наблюдения, эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ, анализ информации имплантированного устройства. Срок наблюдения — 24 мес.

**Результаты.** Через 24 мес. наблюдения положительная динамика была отмечена у всех пациентов, фракция выброса левого желудочка увеличилась с  $30,6 \pm 3,7\%$  до  $39,5 \pm 5,8\%$ , причем у пациентов с ДКМП отмечалось более выраженное увеличение сократительной функции миокарда. Острое нарушение мозгового кровообращения во временном интервале наблюдения с 12 до 24 мес. развилось у двоих пациентов, принимающих варфарин, из разных групп. Транзиторные ишемические атаки были отмечены у 6 пациентов: у одного пациента из 1 группы в период от включения в исследование и 12-месячным визитом и у 5 пациентов

в сроки от 12 до 24 мес. наблюдения. Из 5 пациентов двое относились к 1 группе, трое — к группе 2, одна пациентка принимала аспирин, остальные 4 — варфарин. У одного пациента из 1 группы, имеющего персистирующую форму ФП и принимающего антагонист витамина К, выявлен тромбоз ушка левого предсердия. Геморрагических инсультов и больших кровотечений не зарегистрировано.

**Заключение.** Среди пациентов, принимающих ПОАК, вне зависимости от основного заболевания (ИБС или ДКМП) и ответа на кардиоресинхронизирующую терапию реже регистрировались геморрагические осложнения, отсутствовали тромбоэмболические события.

**Ключевые слова:** кардиоресинхронизирующая терапия, фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 28/10-2020

Рецензия получена 27/11-2020

Принята к публикации 29/01-2021



**Для цитирования:** Киргизова М. А., Савенкова Г. М., Курлов И. О., Криволапов С. Н., Баталов Р. Е., Попов С. В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и имплантированным устройством для кардиоресинхронизирующей терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2714. doi:10.15829/1728-8800-2021-2714

### Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and an implanted cardiac resynchronization therapy device

Kirgizova M. A., Savenkova G. M., Kurlov I. O., Krivolapov S. N., Batalov R. E., Popov S. V.  
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

**Aim.** To study the efficacy and safety of direct oral anticoagulant (DOAC) therapy after implantation of cardiac resynchronization therapy (CRT) devices in atrial fibrillation (AF) patients with coronary artery disease (CAD) and dilated cardiomyopathy (DCM).

**Material and methods.** The study included 93 patients followed up from 2014 to 2016 (71 men and 22 women) aged 33-85 years ( $59,7 \pm 10,6$ ) with stable CAD (group 1,  $n=44$ ) and DCM (group 2,  $n=49$ ). All patients were diagnosed with AF. The left ventricular ejection fraction

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kirsay@yandex.ru

Тел.: +7 (952) 805-97-57

[Киргизова М. А.\* — к.м.н., м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-7264-9904, Савенкова Г. М. — к.м.н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-0030-7593, Курлов И. О. — к.м.н., н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2511-6491, Криволапов С. Н. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-8121-8287, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца электрокардиостимуляции, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493].

(LVEF) was 30,6±3,8%; the left ventricular end-diastolic dimension was 230,9±60,8 mm. All patients received anticoagulants for the prevention of thromboembolic events: a vitamin K antagonist (warfarin) or DOAC. The analysis of medical records, as well as ECG records, echocardiographic, 24-hour ECG monitoring data and information from implanted device was carried out. The follow-up period lasted 24 months.

**Results.** After 24-month follow-up, positive dynamics was noted in all patients — LVEF increased from 30,6±3,7% to 39,5±5,8%). In patients with DCM, a more pronounced increase in myocardial contractile function was noted. Stroke within time interval from 12 to 24 months developed in two patients taking warfarin, from different groups. Transient ischemic attacks were observed in 6 patients: in one patient from group 1 during the period from inclusion and 12-month visit, and in 5 patients from 12 to 24 months. Out of 5 patients, two belonged to group 1 and three — to group 2, while one patient took aspirin and the other 4 — warfarin. One patient from group 1 with persistent AF and vitamin K antagonist therapy had left atrial appendage thrombosis. Hemorrhagic strokes and major bleeding have not been reported.

**Conclusion.** Among patients taking DOAC, regardless of the underlying disease (CAD or DCM) and response to CRT, bleeding events were less often recorded, and there were no thromboembolic events.

**Keywords:** cardiac resynchronization therapy, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants.

**Relationships and Activities:** none.

Kirgizova M. A.\* ORCID: 0000-0002-7264-9904, Savenkova G. M. ORCID: 0000-0002-0030-7593, Kurlov I. O. ORCID: 0000-0003-2511-6491, Krivolapov S. N. ORCID: 0000-0001-8121-8287, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

\*Corresponding author: kirsay@yandex.ru

**Received:** 28/10-2020

**Revision Received:** 27/11-2020

**Accepted:** 29/01-2021

**For citation:** Kirgizova M. A., Savenkova G. M., Kurlov I. O., Krivolapov S. N., Batalov R. E., Popov S. V. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and an implanted cardiac resynchronization therapy device. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2714. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2714

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СМ-ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиографии, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ТЭО — тромбоемболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая СН, ЭКГ — электрокардиография, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly (шкала для оценки риска кровотечения у больных с ФП).

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) зачастую являются сочетанными состояниями, увеличивающими риск инсульта, госпитализации по поводу ХСН и смерти, и, таким образом, представляют собой важную проблему здравоохранения с неблагоприятным прогнозом [1-4]. Развитие ФП у пациента с ХСН часто приводит к симптоматическому ухудшению течения сердечной недостаточности (СН) и увеличивает риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [5, 6]. У значительной части пациентов с ХСН имеются показания для имплантации кардиоресинхронизирующих устройств, или устройств для кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ), кардиовертеров-дефибрилляторов, кардиомониторов, позволяющих обнаруживать ФП, регистрировать эпизоды декомпенсации СН, осуществлять дистанционный мониторинг [7, 8]. При таком мониторинге сердца продемонстрировано, что эпизоды ФП встречаются часто в различных популяциях [9]. В настоящее время с помощью имплантированных устройств можно выявить пароксизмы ФП у пациентов, не имевших аритмию, и назначить антитромботическую профилактику как можно раньше [10]. В некоторых исследованиях сообщалось о повышенном риске эмболических событий у больных с предсердными аритмиями, обнаруженными с помощью имплантированных устройств; кроме того, было показано, что риск смерти или инсульта увеличивается в 2,5 раза у пациентов, имеющих хотя бы один эпизод предсердной арит-

мии продолжительностью >5 мин [7]. Анализ данных 2580 пациентов с имплантированными кардиостимуляторами или дефибрилляторами, в возрасте >65 лет с артериальной гипертензией без предшествующей ФП, показал, что риск ТЭО возрастает при пароксизмах ФП продолжительностью >24 ч [8]. Таким образом, изучение эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ФП и имплантированными устройствами для КРТ является актуальной задачей.

Цель — изучить эффективность и безопасность применения ПОАК после имплантации устройств для КРТ у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) при наличии ФП.

## Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Проведенное пилотное исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включено 93 пациента (таблица 1), наблюдавшихся с 2014 по 2016гг, (71 мужчина и 22 женщина) в возрасте от 33 до 85 лет (61,0 [55,0; 66,0]), с ИБС стабильного течения (n=44) и ДКМП (n=49) и наличием диагностированной ФП.

Критерии включения в исследование: наличие показаний для имплантации КРТ; наличие зарегистрированной ФП по данным электрокардиографии (ЭКГ) и суточного мониторирования ЭКГ. Критерии не вклю-

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа 1, n=44, n (%), Me [LQ; UQ]	Группа 2, n=49, n (%), Me [LQ; UQ]	p
Возраст, лет	58,0 [48,0; 64,0]	62,0 [59,0; 68,0]	0,05
Мужчины/женщины	34/10	37/12	0,94/0,87
Пароксизмальная форма ФП	23 (52)	20 (42)	0,50
Персистирующая форма ФП	21 (48)	28 (58)	0,61
ОНМК до имплантации КРТ	0	1 (2)	0,94
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет	12 (27)	7 (14)	0,31
АГ	36 (82)	24 (49)	0,08
ХБП	18 (41)	6 (12)	0,02
Медикаментозная терапия			
иАПФ/АРА	44 (100)	47 (96)	0,50
Бета-адреноблокатор	42 (95)	42 (86)	0,41
Спиронолактон	43 (98)	46 (94)	0,50
Петлевой диуретик	40 (91)	45 (92)	0,97
Дигоксин	5 (11)	16 (33)	0,05
Амиодарон	40 (91)	41 (84)	0,78
Митральная регургитация:			
отсутствует	1 (2)	9 (19)	0,02
1 ст.	28 (61)	34 (70)	0,30
2 ст.	15 (34)	5 (10)	0,02
3 ст.	1 (2)	0	0,96
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, балл	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,00001
HAS-BLED, балл	1,0 [0,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,000001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

чения: отказ пациента от операции; противопоказания к имплантации КРТ; инфаркт миокарда, перенесенный <6 мес. назад; прогнозируемая продолжительность жизни менее года; наличие противопоказаний для назначения антикоагулянта; наличие психических заболеваний и алкоголизма.

Для стратификации риска возникновения инсульта у пациентов с ФП использовалась шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category — шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП), у основной части пациентов имелся высокий риск ТЭО, в среднем, 3,0 [2,0; 4,0] балла. Риск кровотечения рассчитывался по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly — шкала для оценки риска кровотечения у больных с ФП), в среднем, 1,0 [0,0; 2,0] балла). Всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию по стандартному протоколу, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила 31,0 [28,0; 34,0]%, конечно-диастолический объем ЛЖ — 215,0 [187,0; 265,0] мл. Все участники исследования получали антикоагулянты для профилактики ТЭО: антагонист витамина К (варфарин) или ПОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан). Пациентам, принимавшим варфарин, на момент выписки из стационара подобрана оптимальная доза препарата, достигнуто целевое значение международного нормализованного отношения (МНО) (2,0-3,0), рекомендован контроль не реже

1 раза в 4 нед. амбулаторно. Контрольное обследование через 12, 24 мес. после выписки из стационара прошли все пациенты. Во время визита проводился анализ медицинской документации, анализ записей ЭКГ за текущий период наблюдения, эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ, анализ информации имплантированного кардиоресинхронизатора.

Первичные конечные точки: ТЭО (инсульт, системная эмболия или транзиторная ишемическая атака).

Вторичные конечные точки: геморрагические осложнения (любые кровотечения, возникшие после включения пациента в исследование); острый инфаркт миокарда; смерть от всех причин.

Пациенты были разделены на две группы по основному заболеванию: в 1 группу были включены пациенты с ИБС (n=44), во 2 вошли пациенты с ДКМП (n=49). У пациентов с ИБС чаще наблюдалась коморбидная патология (сахарный диабет, хроническая болезнь почек), соответственно, риск ТЭО и геморрагических осложнений у них был выше (таблица 1).

Пациенты получали базисную терапию ИБС, ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо антагонисты рецепторов ангиотензина I, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, дигоксин, бета-адреноблокаторы, статины и диуретики), а также для профилактики пароксизмов ФП — антиаритмический препарат III класса (амиодарон).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью

Таблица 2

Динамика клинических и эхокардиографических показателей пациентов после имплантации кардиоресинхронизирующего устройства

Показатели	Группа 1, n=44, n (%), Me [LQ; UQ]	Группа 2, n=49, n (%), Me [LQ; UQ]	p
ФК СН до имплантации КРТ	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,09
ФК СН после имплантации КРТ	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,00005
ФВ(В) до имплантации КРТ, %	30,0 [27,0; 34,0]	31,0 [29,0; 34,0]	0,09
ФВ(В) после имплантации КРТ, %	46,0 [42,0; 51,0]	39,0 [36,0; 44,0]	0,0001
КДО до имплантации КРТ, мл	224,0 [196,0; 278,0]	214,0 [183,0; 265,0]	0,07
КДО после имплантации КРТ, мл	156,0 [133,0; 177,0]	178,0 [148,0; 216,0]	0,01

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, ФВ(В) — ФВ ЛЖ в В-режиме.

Таблица 3

Антитромботическая терапия, частота развития конечных точек

Показатели	Группа 1, n=44, n (%)	Группа 2, n=49, n (%)	p
Антитромботическая терапия:			
Варфарин	17 (39)	14 (29)	0,30
ПОАК	21 (48)	33 (67)	0,32
Аспирин	6 (14)	2 (4)	0,25
ОНМК в течение 12 мес.	0	0	-
ОНМК в течение 24 мес.	1 (2)	1 (4)	0,52
ТИА в течение 12 мес.	1 (2)	0	0,96
ТИА в течение 24 мес.	2 (4)	3 (6)	0,88
Тромбоз в течение 12 мес.	1 (2)	0	0,96
Тромбоз в течение 24 мес.	0	0	-
Кровотечения в течение 12 мес.:			
— малые	3 (7)	1 (2)	0,56
— большие	0	0	-
Кровотечения в течение 24 мес.:			
— малые	0	1 (2)	0,94
— большие	1 (2)	0	0,96
Геморрагический инсульт в течение 12 мес.	0	0	-
Геморрагический инсульт в течение 24 мес.	0	0	-
ОИМ в течение 12 мес.	0	0	-
ОИМ в течение 24 мес.	1 (2)	0	0,96
Смерть в течение 12 мес.	0	0	-
Смерть в течение 24 мес.	2 (4)	0	0,44

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторные ишемические атаки.

критерия Шапиро-Уилкса. Учитывая асимметричную диаграмму распределения признаков, анализ данных эхокардиографии, динамики функционального класса (ФК) ХСН проводили с применением непараметрических методов, использовали критерий Манна-Уитни при анализе независимых групп. Данные представляли в виде Me [LQ; UQ], где Me — медиана, а LQ и UQ — нижний и верхний квартиль. Достоверность различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Через 24 мес. наблюдения положительная динамика была отмечена у всех пациентов, причем у больных ИБС отмечалось более выраженное увеличение сократительной функции миокарда: ФВ ЛЖ у этих пациентов выросла с 30,0 [27,0; 34,0] до 46,0

[42,0; 51,0]%, в то время как у пациентов с ДКМП прирост ФВ ЛЖ был выражен в меньшей степени: с 31,0 [29,0; 34,0] до 39,0 [36,0; 44,0]%. Также было отмечено улучшение ФК СН. В группе больных ИБС ФК СН уменьшился с 3,0 [3,0; 3,0] до 2,0 [1,0; 2,0], в группе больных ДКМП с 3,0 [3,0; 3,0] до 2,0 [1,0; 2,0] ( $p=0,00005$ ). За период наблюдения в обеих группах пациентов было выявлено уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ, более выраженное изменение отмечалось у больных ИБС, с 224,0 [196,0; 278,0] до 156,0 [133,0; 177,0] мл ( $p=0,0001$ ). Результаты представлены в таблице 2.

В 1 группе варфарин получали 17 (39%) человек, ацетилсалициловую кислоту вместо антикоагулянтной терапии принимали 6 (14%), остальные ( $n=21$ , 47%) получали ПОАК. Монотерапия аспирином проводилась в связи с отказом пациентов

Таблица 4

## Структура ТЭО и геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК и варфарина в течение 24 мес. наблюдения

Показатели	Пациенты, принимающие ПОАК, n=54, n (%)	Пациенты, принимающие варфарин, n=31, n (%)	p
ОНМК	0	2 (6)	0,27
ТИА	0	4 (13)	0,04
Тромбоз ЛП	0	1 (3)	0,79
Все ТЭО	0	7 (23)	0,004
Кровотечения:			
— малые	2 (4)	3 (10)	0,56
— большие	0	0	-
Геморрагический инсульт	0	0	-

Примечание: ЛП — левое предсердие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторные ишемические атаки.

принимать варфарин из-за отсутствия возможности контроля МНО, а ПОАК в связи с финансовыми ограничениями. Во 2 группе варфарин получали 14 (29%) пациентов и ПОАК 33 (67%), 2 (4%) принимали аспирин (таблица 3).

В таблице 4 продемонстрирована частота развития ТЭО и геморрагических осложнений в течение 24 мес. у пациентов обеих групп, принимающих варфарин и ПОАК. ТЭО наблюдались у пациентов при приеме варфарина и аспирина.

Острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения во временном интервале наблюдения с 12 до 24 мес. развилось у двух пациентов из разных групп. Один из них, больной ИБС, с большими размерами ЛЖ, небольшим приростом ФВ ЛЖ после имплантации КРТ, постоянной ФП, имел высокий риск ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (6 баллов), получал варфарин. Выяснено, что у этого пациента значение МНО не всегда достигалось и поддерживалось в целевом диапазоне. Другой пациент, 79 лет, с ДКМП, хорошим ответом на КРТ, с оценкой 4 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc также получал варфарин, МНО контролировал нерегулярно.

Транзиторные ишемические атаки (ТИА) были отмечены у 6 пациентов: у одного пациента из 1 группы в период 12-мес. наблюдения и у 5 пациентов в сроки от 12 до 24 мес. наблюдения. Из пяти пациентов двое относились к 1 группе, трое — ко второй, двое больных принимали аспирин, остальные четверо — варфарин. Это были пациенты старшего возраста (>70 лет), страдали гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа. Выяснено, что контроль МНО проводился реже установленных временных интервалов, в терапевтическом диапазоне МНО находилось <70% времени.

У одного пациента из 1 группы, имеющего персистирующую форму ФП, в первый год наблюдения выявлен тромбоз ушка левого предсердия. Этот

пациент получал варфарин. Частота ТЭО представлена в таблицах 3, 4.

Случаев геморрагических инсультов и больших кровотечений в настоящем исследовании зарегистрировано не было. Малые кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии развились у 5 (6,4%) пациентов, трое из них получали варфарин и двое ПОАК. Носовые кровотечения при приеме варфарина возникали неоднократно у одного пациента за весь период наблюдения, ещё у двоих были травмы с гематомами в области бедра и головы. У одного пациента развился гемофтальм на фоне приема ПОАК, а еще у одного была обнаружена умеренная гематурия, которая прекратилась при замене одного ПОАК на другой. Во всех случаях малых кровотечений экстренные медицинские вмешательства не потребовались.

В период наблюдения было зарегистрировано 2 случая смерти, оба из 1 группы в интервале наблюдения от 12 до 24 мес. Один пациент с пароксизмальной формой ФП с риском ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5 баллов, который получал ПОАК, умер от острого инфаркта миокарда. Другая пациентка с пароксизмальной формой ФП, принимающая варфарин, с положительной динамикой на КРТ, умерла от онкологического заболевания.

## Обсуждение

Как известно, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, кардиостимуляторы с предсердным электродом, устройства КРТ позволяют отслеживать предсердный ритм в течение длительного времени. При этом выявление эпизодов частого предсердного ритма может быть использовано для прогнозирования будущего развития ФП. Доказано, что риск ФП выше у пациентов с зарегистрированными длительными эпизодами частого предсердного ритма [10].

К началу настоящего исследования было недостаточное количество опубликованных работ,

посвященных изучению эффективности и безопасности лечения антикоагулянтами пациентов с ФП и имплантированными КРТ. В 2015г опубликованы окончательные результаты исследования IMPACT (Combined Use of BIOTRONIK Home Monitoring and Predefined Anticoagulation to Reduce Stroke Risk, зарегистрировано на сайте <http://www.clinicaltrials.gov>, номер: NCT00559988) [11] по антикоагулянтной терапии у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами и ресинхронизирующими устройствами, где была выдвинута гипотеза о том, что дистанционный мониторинг тахикардий предсердий с заранее определенным планом антикоагуляции окажется лучше традиционных методов назначения антикоагулянтов. Однако существенного влияния стратегии дистанционного мониторинга на частоту назначения антикоагулянтной терапии обнаружено не было. Кроме того, стратегия остановки и запуска антикоагуляции, основанная на дистанционном мониторинге ритма, по сравнению с обычным наблюдением не предотвращала ТЭО и кровотечения у пациентов с СН со сниженной ФВ ~30% и II-III ФК по NYHA (New-York Heart Association) [11].

В работе был использован стандартный подход к назначению антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, (при риске >2 баллов у мужчин и >3 у женщин). Выбор между антагонистом витамина К (варфарином) или ПОАК осуществляли на основании предпочтений пациентов. Как известно, терапия варфарином сопряжена с рядом трудностей: он обладает непредсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой вследствие как генетических особенностей пациентов, так и специфики его лекарственного метаболизма, требует постоянного лабораторного контроля, а также имеет особенности взаимодействия с пищей [12]. Инсульт во многих случаях развивается в период прерывания приема антагонистов витамина К или на фоне нетерапевтических значений МНО [13].

## Литература/References

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-221. doi:10.1177/1747493019897870.
4. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, et al. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*. 2014;9:113-9. doi:10.1016/j.ghheart.2014.01.004.
5. Senoo K, Lip GY, Lane DA, et al. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS trial. *Stroke*. 2015;46:2523-8. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008421.
6. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2016;18:12-36. doi:10.1093/europace/euv191.

В настоящем исследовании большинству пациентов (60%), принимающих варфарин, не удалось поддерживать МНО в целевом диапазоне, соответственно, геморрагические и тромбоэмболические события чаще наблюдались среди пациентов, получающих терапию антагонистом витамина К. Однако нельзя с полной уверенностью утверждать, что варфарин оказался менее эффективным антикоагулянтом в сравнении с ПОАК, т.к. МНО в целевом диапазоне поддерживалось <70% времени.

В последние годы наблюдается тенденция к более частому назначению ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К при неклапанной ФП. Вместе с тем актуальным остается вопрос обоснованного и рационального применения ПОАК у пациентов, имеющих сложную структуру сердечно-сосудистого заболевания и имплантированные кардиальные электронные устройства. Полученные результаты свидетельствуют о возможности безопасного использования ПОАК у пациентов с ИБС и ДКМП, получающих КРТ.

## Заключение

Пациенты с ФП и ХСН, несомненно, принадлежат к группе высокого риска, они более склонны к нестабильному течению заболевания и взаимодействию лекарств с варфарином и, в меньшей степени, с ПОАК. Гипотеза об эффективности и безопасности терапии ПОАК получила подтверждение в настоящей работе: среди пациентов, принимающих ПОАК, вне зависимости от основного заболевания (ИБС или ДКМП) и ответа на КРТ реже регистрировались геморрагические осложнения, отсутствовали ТЭО. Безусловно, клинические исследования с большим количеством пациентов в этом направлении являются перспективными.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

7. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 2014;35:3365-76. doi:10.1093/eurheartj/ehu374.
8. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J.* 2017;38(17):1339-44. doi:10.1093/eurheartj/ehx042.
9. Healey JS, Martin JL, Duncan A, et al. Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation. *Can J Cardiol.* 2013;29(2):224-8. doi:10.1016/j.cjca.2012.08.019
10. Marinheiro R, Parreira L, Amador P, et al. Clinical Impact of Oral Anticoagulation in Patients with Atrial High-rate Episodes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2019;28(4):971-9. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.019.
11. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J.* 2015 Jul 7;36(26):1660-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv115.
12. Gilyarov MYu, Konstantinova EV, Trukhin AI. Modern possibilities of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Clinician.* 2015;9(3):15-21. (In Russ.) Гиляров М. Ю., Константинова Е. В., Трухин А. И. Современные возможности антикоагулянтной терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Клиницист.* 2015;9(3):15-21. doi:10.17650/1818-8338-2015-9-3-15-21.
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.