

## АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ И КОАГУЛОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АМИОДАРОНА С ВАРФАРИНОМ У ЖЕНЩИН С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ

Рахматуллов Р.Ф., Рахматуллов Ф.К.

*ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru*

**Аннотация.** На сегодняшний день фибрилляция предсердий является одним из наиболее часто встречающихся видов нарушений ритма. Распространенность данной патологии увеличивается с возрастом. Основным средством лечения пароксизмов фибрилляции предсердий является комбинированное применение амиодарона с варфарином, оказывающее действие на различные механизмы аритмии. Комбинация этих медикаментов дает суммарный эффект, однако механизмы ее антиаритмического и антикоагуляционного действия остались до конца не изученными. В данной работе производится оценка механизмов антиаритмической и антикоагуляционной эффективности комбинированного применения амиодарона с варфарином у женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий в различные периоды жизни. В исследование включены 95 женщин с данной патологией, которые были разделены на три группы. 1-ю группу составили 32 женщины репродуктивного периода в возрасте  $36,2 \pm 2,0$  года с индексом EHRA 1-2а. Во 2-ю группу вошла 31 женщина перименопаузального периода в возрасте  $46,5 \pm 2,3$  года с индексом EHRA 1-2а. В 3-ю группу были включены 32 женщины в менопаузальном периоде в возрасте  $56,3 \pm 2,5$  года и индексом EHRA 1-2б. У всех женщин проводились электрокардиографическое, электрофизиологическое, эхокардиографическое исследования и оценивались коагуляционные показатели. Установлено, что репродуктивное старение сопровождается увеличением количества и продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий, а совместное применение амиодарона с варфарином способствует усилению антиаритмического эффекта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, амиодарон, варфарин, комбинированная терапия.

## ANTIARRHYTHMIC AND COAGULOLOGICAL ASPECTS OF THE COMBINED USE OF AMIODARONE WITH WARFARIN IN WOMEN WITH ATRIAL FIBRILLATION IN DIFFERENT PERIODS OF LIFE

Rakhmatullov R.F., Rakhmatullov F.K.

*FSBEI HE «Penza State University», Penza, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru*

**Annotation.** Today, atrial fibrillation is one of the most common types of rhythm disorders. The prevalence of this arrhythmia increases with age. The main treatment for paroxysms of atrial fibrillation is the combined use of amiodarone with warfarin, which has an effect on various arrhythmia mechanisms. The combination of these drugs gives a cumulative effect, but the mechanisms of its antiarrhythmic and anticoagulation effects have not been fully studied. In this work, the mechanisms of antiarrhythmic and anticoagulation efficacy of the combined use of amiodarone with warfarin in women with atrial fibrillation paroxysms at various periods of life are evaluated. The study included 95 women with this pathology, who were divided into three groups. The 1st group consisted of 32 women of the reproductive period aged  $36.2 \pm 2.0$  years with an EHRA index of 1-2a. The 2nd group included 31 perimenopausal women aged  $46.5 \pm 2.3$  years with an EHRA index of 1-2a. The 3rd group included 32 menopausal women aged  $56.3 \pm 2.5$  years and with an EHRA index of 1-2b. Electrocardiographic, electrophysiological, and echocardiographic studies were performed in all women and coagulation parameters were evaluated. It has been established that reproductive aging is accompanied by an increase in the number and duration of paroxysms of atrial fibrillation, and the combined use of amiodarone with warfarin has an increased antiarrhythmic effect.

Keywords: atrial fibrillation, amiodarone, warfarin, combination therapy.

Несмотря на успехи немедикаментозного лечения и профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП), основными методами терапии являются использование антиаритмических средств и антикоагулянтов [1, 2, 3]. В процессе длительной комбинированной профилактики ПФП возникают различные межлекарственные

взаимодействия [4, 5, 6]. Данные о частоте и характере этих взаимодействий достаточно широко освещены в отечественной и зарубежной литературе [7, 8, 9]. В последнее время опубликовано много работ о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинации амиодарона с варфарином [10, 11, 12]. В то же время сообщения о влиянии комбинации амиодарона с варфарином на электрокардиографические, электрофизиологические, гемодинамические и коагуляционные показатели в различные периоды жизни у женщин не были найдены.

Таким образом, целью настоящего исследования является оценка механизмов антиаритмической и антикоагуляционной эффективности комбинированного применения амиодарона с варфарином у женщин с ПФП в различные периоды жизни.

### **Материалы и методы исследования**

Проведено обследование и лечение 95 женщин с ПФП. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от этапов репродуктивного старения (STRAW+10). В качестве границ для деления групп были использованы эндокринные и клинические изменения в организме у женщин. 1-ю группу составили 32 женщины репродуктивного периода в возрасте  $36,2 \pm 2,0$  года с длительностью заболевания  $3,1 \pm 0,35$  года и индексом EHRA 1-2a. Во 2-ю группу вошла 31 женщина перименопаузального периода в возрасте  $46,5 \pm 2,3$  года с продолжительностью заболевания  $4,3 \pm 0,47$  года и индексом EHRA 1-2a. В 3-группу были включены 32 женщины в менопаузальном периоде в возрасте  $56,3 \pm 2,5$  года с длительностью болезни  $3,8 \pm 0,36$  года и индексом EHRA 1-2b.

У всех женщин проводились электрокардиографическое (ЭКГ), электрофизиологическое (ЭФИ), эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования и оценивались показатели коагулограммы.

Протокол исследования состоял из трех этапов. На каждом из этапов выполняли ЭКГ, снимали электрофизиологические, гемодинамические показатели сердца, оценивали коагуляционные свойства крови, а купирование устойчивых форм фибрилляций предсердий (ФП) проводили пропafenоном. На первом этапе проводилась оценка эффективности варфарина, а на втором этапе – оценка эффективности амиодарона. При наличии показаний для лечения антикоагулянтами назначали ривароксабан. На третьем этапе лечение амиодароном продолжали, отменяли прием ривароксабана и назначали варфарин. Контроль международного нормализованного отношения (МНО) проводили до достижения стабильного результата в пределах целевых значений. При высоких рисках тромбозов пациентки принимали ривароксабан с варфарином до достижения терапевтического уровня МНО, после чего ривароксабан отменяли.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica 13. На основании анализа типов распределения межгрупповых различий использовали критерии Манна–Уитни, Фишера и  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе влияния варфарина в комбинации амиодарона с варфарином на показатели сердца у женщин с ПФП 1-й группы получены следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

Влияние варфарина и комбинации амиодарона с варфарином на показатели сердца у женщин с ПФП в репродуктивном периоде

Показатель	Исход	Варфарин	Амиодарон	Амиодарон + Варфарин
	1	2	3	4
Р, мс	95,6±1,17	98,1±1,15	101,1±0,93 p1-3**	100,2±1,50 p1-4*
ЧСС, уд/мин	71,2±0,83	69,0±0,91	66,3±0,67 p1-3***	63,5±0,43 p1-4***, p3-4***
КВВФСУ, мс	228,4±9,8	254,1±7,9 p1-2*	289,5±10,6 p1-3***	369,6±11,3 p1-4***, p3-4***
ЭРПлп, мс	148,4±5,8	179,3±6,2 p1-2***	193,4±6,1 p1-3***	208,0±6,5 p3-4***
Е/А	1,13±0,0045	1,35±0,0036 p1-2***	1,34±0,0042 p1-3***	1,51±0,0056 p1-4***, p3-4***
Количество ЭС, сут	436,1±40,5	458,5±32,2	150,3±11,2 p1-3***	129,5±7,9, p1-4***
Частота ПФП, год	17,5±0,87	14,4±0,81 p1-2*	5,7±0,25 p1-3***	3,4±0,21 p1-4***, p3-4***
Время ПФП, мин	26,5±0,77	19,8±0,91 p1-2***	9,2±0,31 p1-3***	5,6±0,35 p1-4***, p3-4***
ТТГ, мМЕ/л	2,2±0,223	2,5±0,188	1,6±0,109 p1-3*	1,2±0,104 p1-4***, p3-4**

Примечание. Здесь и в других таблицах: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Результаты оценки предсердной проводимости показали, что в 1-й группе женщин, по сравнению с исходными показателями, на фоне амиодарона имело место замедление межпредсердной проводимости на 5,8% ( $p < 0,01$ ), комбинации амиодарона с варфарином – на

4,6% ( $p < 0,05$ ). Также выявлено, что на фоне применения варфарина произошло увеличение ЭРПлп на 20,2% ( $p < 0,05$ ), амиодарона – на 30,2% ( $p < 0,001$ ), комбинации амиодарона с варфарином – на 40,1% ( $p < 0,001$ ).

При анализе функции синусового узла отмечено, что амиодарон вызвал уменьшение ЧСС на 6,7% ( $p < 0,001$ ), комбинация амиодарона с варфарином – на 11,8% ( $p < 0,001$ ). Как показал анализ КВВФСУ, варфарин вызвал увеличение этого показателя на 11,3% ( $p < 0,05$ ), амиодарон – на 26,7% ( $p < 0,01$ ), комбинация амиодарона с варфарином – на 61,8% ( $p < 0,001$ ).

В результате оценки типов кривых АВ-проведения установлено, что в исходе прерывистый тип был получен у 23 (71,9%) женщин, непрерывный – у 9 (28,1%). На фоне амиодарона это соотношение составило 13 (40,6%) и 19 (59,4%) ( $\chi^2 = 5,14$ ,  $p = 0,0233$ ), при комбинации амиодарона с варфарином – 7 (40,6%) и 25 (59,4%) ( $\chi^2 = 14,12$ ,  $p = 0,0002$ ).

Как видно из таблицы 1, увеличение пиков E/A на фоне варфарина на 19,4% ( $p < 0,001$ ), амиодарона на 18,3% ( $p < 0,001$ ), амиодарона с варфарином на 32,8% ( $p < 0,001$ ) связано с уменьшением количества ПФП на 17,7% ( $p < 0,05$ ), 67,5% ( $p < 0,001$ ), 80,7% ( $p < 0,001$ ) и продолжительности аритмии на 25,4% ( $p < 0,001$ ), 66,1% ( $p < 0,001$ ), 78,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Влияние варфарина, комбинации амиодарона с варфарином на TTR, МНО у женщин с ПФП в репродуктивном периоде представлено в таблице 2.

Таблица 2

Влияние варфарина, комбинации амиодарона с варфарином на TTR, МНО у женщин с ПФП в репродуктивном периоде

Показатель	Варфарин	Амиодарон + Варфарин
Среднее значение TTR >70%	70,2±0,55	64,7±0,59***
Среднее значение TTR <70%	27,1±0,53	30,3±0,54***
Уровень МНО <2, %	24,6±1,02	34,1±1,28***
Уровень МНО >3, %	13,8±0,55	15,8±0,79*
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc	2,16±0,091	1,91±0,048

На фоне комбинированной терапии амиодарона с варфарином среднее значение TTR >70% уменьшилось на 7,6% ( $p < 0,01$ ), а среднее значение TTR <70% – на 11,8% ( $p < 0,001$ ), тогда как уровень МНО <2 увеличился на 38,6% ( $p < 0,001$ ), а уровень МНО >3 – на 13,5% ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты позволяют говорить, что у женщин с ПФП в репродуктивном периоде комбинированное применение амиодарона с варфарином через

электрофизиологические и гемодинамические механизмы уменьшает количество экстрасистолической аритмии, частоту и продолжительность ПФП. В то же время комбинированное применение амиодарона с варфарином снижает среднее значение TTR >70%, среднее значение TTR <70%, уровень МНО <2, уровень МНО >3.

В таблице 3 представлены данные влияния варфарина, комбинации амиодарона с варфарином на показатели сердца у женщин с ПФП в перименопаузе.

Таблица 3

Влияние варфарина, комбинации амиодарона с варфарином на показатели сердца и тиреоидный статус у женщин с ПФП в перименопаузе

Показатель	Исход	Варфарин	Амиодарон	Амиодарон + Варфарин
	1	2	3	4
Р, мс	99,4±1,05	106,9±1,09 p1-2***	105,8±0,81 p1-3***	106,1±1,33 p1-4***
ЧСС, уд/мин	68,9±0,67	66,6±0,76	63,7±0,44 p1-3***	62,1±0,39 p1-4***, p3-4***
КВВФСУ, мс	283,9±10,2	303,2±11,6	355,6±12,2 p1-3***	407,3±13,7 p1-4***, p3-4*
ЭРП <sub>лп</sub> , мс	129,5±3,92	144,2±3,48 p1-2*	154,6±4,42 p1-3**	162,6±4,3 p1-4***
Е/А	1,11±0,0031	1,32±0,0019 p1-2***	1,36±0,0021 p1-3***	1,46±0,0028 p1-4***, p3-4***
Количество ЭС, сут	589,7±46,3	512,6±47,9	193,7±17,8 p1-3***	161,1±10,3 p1-4***
Частота ПФП, год	24,6±1,2	19,5±1,06 p1-2**	6,8±0,24 p1-3***	4,5±0,28 p1-4***, p3-4***
Время ПФП, мин	32,2±1,06	24,4±0,97 p1-2***	11,2±0,43 p1-3***	6,5±0,38 p1-4***, p3-4***
ТТГ, мМЕ/л	1,83±0,162	1,94±0,147	1,45±0,121	1,49±0,126

Как видно в таблице 3, у женщин с ПФП 2-й группы варфарин, амиодарон и комбинация амиодарона с варфарином вызвали увеличение ( $p<0,05$ ) межпредсердной проводимости, КВВФСУ и уменьшение ( $p<0,05$ ) ЭРП<sub>лп</sub>, Е/А, количества аритмии.

Исследование состояния предсердий показало (табл. 3), что у женщин 2-й группы, по сравнению с 1-й, средний показатель зубца Р в исходных показателях был больше на 3,9% ( $p<0,05$ ), на фоне варфарина – на 8,9% ( $p<0,001$ ), амиодарона – на 4,6% ( $p<0,01$ ) и комбинации амиодарона с варфарином – на 6,1% ( $p<0,01$ ). Средние показатели ЭРП<sub>лп</sub> были короче на 12,8% ( $p<0,01$ ), 19,2% ( $p<0,001$ ), 19,6% ( $p<0,001$ ), 21,8% ( $p<0,001$ ) соответственно. Оценка функции синусового узла выявила, что у пациенток 2-й группы исходное КВВФСУ было больше на 24,3% ( $p<0,001$ ), на фоне варфарина – на 19,3% ( $p<0,001$ ), амиодарона – на 22,8% ( $p<0,001$ ), комбинации амиодарона с варфарином – на 10,2% ( $p<0,05$ )

Анализ типов кривых АВ-проведения выявил, что у больных 2-й группы прерывистый тип имел место у 24 (75,0%) женщин, непрерывный – у 8 (25,0%). На фоне амиодарона это соотношение составило 14 (43,8%) и 18 (56,3%) ( $\chi^2=5,25$ ,  $p=0,0220$ ), комбинации амиодарона с варфарином – 9 (28,1%) и 23 (71,9%) ( $\chi^2=12,26$ ,  $p=0,0005$ ).

У женщин 2-й группы, по сравнению с исходным состоянием, на фоне приема варфарина уменьшилось количество ПФП (табл. 3) на 21,2% ( $p<0,001$ ), амиодарона на 72,7%, 1% ( $p<0,001$ ), комбинации амиодарона с варфарином на 81,8% ( $p<0,001$ ), а продолжительность аритмии на 24,1% ( $p<0,001$ ), 65,3% ( $p<0,001$ ), 77,7% ( $p<0,001$ ) соответственно. Анализ данных показал (табл. 3), что у женщин 2-й группы, по сравнению с 1-й, количество и продолжительность ПФП были больше в исходном состоянии на 40,2% ( $p<0,001$ ) и 21,5% ( $p<0,001$ ), на фоне амиодарона – на 17,6% ( $p<0,05$ ) и 24,4% ( $p<0,001$ ), комбинации амиодарона с варфарином – на 32,4% ( $p<0,01$ ) и 16,1% ( $p<0,05$ ) соответственно. Увеличение количества и продолжительности ПФП привело к ухудшению диастолической функции левого желудочка. Отношение Е/А было меньше на 9,7% ( $p<0,001$ ), 9,2% ( $p<0,01$ ), 9,6% ( $p<0,001$ ) соответственно.

Показатели ТТР, МНО на фоне лечения варфарином и комбинацией амиодарона с варфарином у женщин с ПФП в перименопаузе представлены в таблице 4.

Таблица 4

Влияние варфарина, комбинации амиодарона с варфарином на ТТР, МНО у женщин с ПФП в перименопаузе

Показатель	Варфарин	Амиодарон + Варфарин
Среднее значение ТТР, %	69,1±0,39	63,2±0,42***
Среднее значение ТТР <70%	26,3±0,48	29,1±0,41***
Уровень МНО <2, %	26,4±0,95	35,3±1,31***

Уровень МНО >3, %	13,4±0,51	16,4±0,74*
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc	2,14±0,085	1,88±0,052

Из таблицы 4 видно, что у женщин 2-й группы комбинация амиодарона с варфарином вызвала уменьшение среднего значения ТТР на 8,5% ( $p < 0,001$ ), среднего значения ТТР <70% на 10,7% ( $p < 0,001$ ) и увеличение уровня МНО <2 на 33,7% ( $p < 0,001$ ), уровня МНО >3 на 23,7% ( $p < 0,001$ ). В то же время у женщин 2-й группы средние показатели ТТР и МНО достоверно ( $p > 0,05$ ) не отличались от 1-й группы (табл. 2).

На основании полученных данных очевидно, что антиаритмическая эффективность комбинации амиодарона с варфарином у женщин в репродуктивном периоде и перименопаузе одинакова. Комбинация амиодарона с варфарином вызывает снижение среднего значения ТТР >70%, среднего значения ТТР <70%, уровня МНО <2, уровня МНО >3.

В таблице 5 представлены показатели ЭКГ на фоне варфарина, комбинации амиодарона с варфарином у женщин с ПФП в менопаузе.

Таблица 5

Влияние варфарина, комбинации амиодарона с варфарином на показатели сердца у женщин с ПФП в менопаузе

Показатель	Исход	Варфарин	Амиодарон	Амиодарон + Варфарин
	1	2	3	4
Р, мс	103,9±1,08	110,8±1,05 p1-2***	109,3±0,97 p1-3***	108,6±1,10 p1-4***
ЧСС, уд/мин	65,8±0,54	64,5±0,57	62,3±0,42	59,5±0,32 p1-4***, p3-4***
КВВФСУ, мс	338,7±11,6	373,1±11,2 p1-2*	411,5±15,8 p1-3***	475,2±20,3 p1-4***, p3-4*
ЭРПлп, мс	105,7±2,76	121,4±2,15 p1-2***	126,7±2,34 p1-3***	143,3±2,05 p1-4***, p3-4***
Е/А	1,08±0,0021	1,28±0,0014 p1-2***	1,29±0,0032 p1-3***	1,43±0,0036 p1-4***, p3-4***
Количество ЭС, сут	731,6±47,8	728,9±52,2	257,9±16,4 p1-3***	198,2±12,6 p1-4***, p3-4**
Частота ПФП, год	29,7±1,30	25,1±1,14 p1-2*	8,1±0,32 p1-3***	5,3±0,24 p1-4***, p3-4***

Время ПФП, мин	39,1±1,15	29,8±1,15 p1-2***	12,7±0,47 p1-3***	8,6±0,36 p1-4***, p3-4***
ТТГ, мМЕ/л	1,81±0,169	2,08±0,169	1,51±0,196	1,47±0,132

Оценка данных показателей таблицы 5 выявила, что у женщин 3-й группы варфарин, амиодарон и их комбинация замедляют ( $p < 0,05$ ) проводимость возбуждения по предсердиям, в синусовом узле и увеличивают ( $p < 0,05$ ) дисперсию ЭРП<sub>лп</sub> и количество ПФП.

По результатам исследования состояния предсердий (табл. 5) у женщин 3-й группы, по сравнению со 2-й, средняя ширина зубца Р исходно была больше на 4,6% ( $p < 0,01$ ), на фоне варфарина – на 3,7% ( $p < 0,05$ ), амиодарона – на 2,8% ( $p < 0,01$ ), амиодарона с варфарином – на 2,9% ( $p < 0,05$ ). Среднее значение ЭРП<sub>лп</sub> было короче на 18,3% ( $p < 0,001$ ), 15,8% ( $p < 0,001$ ), 18,5% ( $p < 0,001$ ), 11,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Отмечалось также увеличение КВВСУ исходного на 19,3% ( $p < 0,001$ ), на фоне варфарина – на 23,1%, амиодарона – на 15,7% ( $p < 0,05$ ), амиодарона с варфарином – на 16,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Оценка типов кривых АВ-проведения выявила, что у больных 3-й группы в исходных данных прерывистый тип наблюдался у 25 (78,1%) женщин, непрерывный – у 7 (21,9%). На фоне амиодарона это соотношение составило 15 (46,9%) и 17 (56,1%) ( $\chi^2=5,4$ ,  $p=0,0201$ ), комбинации амиодарона с варфарином – 10 (31,3%) и 22 (68,8%) ( $\chi^2=12,36$ ,  $p=0,0004$ ).

У женщин 3-й группы, по сравнению с исходным состоянием, на фоне варфарина уменьшилось количество ПФП (табл. 5) на 15,9% ( $p < 0,05$ ), амиодарона – на 72,4%,1% ( $p < 0,001$ ), комбинации амиодарона с варфарином – на 80,2% ( $p < 0,001$ ), а продолжительность аритмии – на 23,8% ( $p < 0,001$ ), 67,6% ( $p < 0,001$ ), 76,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Также установлено (табл. 5), что у женщин 3-й группы, по сравнению со 2-й, ПФП были чаще и продолжительнее в исходном состоянии на 21,0% ( $p < 0,01$ ) и 22,4% ( $p < 0,01$ ), на фоне амиодарона – на 21,0% ( $p < 0,01$ ) и 13,5% ( $p < 0,05$ ), комбинации амиодарона с варфарином – на 18,2% ( $p < 0,05$ ) и 31,6% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Отношение Е/А также было меньше на 8,4% ( $p < 0,01$ ), на 7,6% ( $p < 0,01$ ), на 9,1% ( $p < 0,01$ ) соответственно.

В таблице 6 приведены данные о влиянии варфарина, комбинации амиодарона с варфарином на ТТР, МНО у женщин с ПФП в менопаузе.

Таблица 6

Влияние варфарина, комбинации амиодарона с варфарином на ТТР, МНО у женщин с ПФП в менопаузе

Показатель	Варфарин	Амиодарон + Варфарин
Среднее значение ТТР, %	66,8±0,42	61,4±0,33***
Среднее значение ТТР <70%	26,2±0,51	19,3±0,23***



Уровень МНО <2, %	26,9±1,15	36,5±1,48***
Уровень МНО >3, %	14,4±0,59	18,3±0,75*
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc	2,05±0,089	1,84±5,055

Как видно из таблицы 6, у женщин 3-й группы комбинация амиодарона с варфарином вызвала уменьшение среднего значения TTR на 8,1% ( $p < 0,01$ ), среднего значения TTR <70% – на 7,6% ( $p < 0,001$ ) и увеличение уровня МНО <2 – на 35,4% ( $p < 0,001$ ), уровня МНО >3 – на 26,7% ( $p < 0,001$ ). В то же время у женщин 3-й группы, по сравнению со 2-й, среднее значение TTR на фоне комбинированной терапии амиодарона с варфарином было меньше на 2,7% ( $p < 0,05$ ), а среднее значение TTR <70%, уровень МНО <2, уровень МНО >3 достоверно ( $p > 0,05$ ) не изменялись.

### **Заключение**

На основании полученных данных очевидно, что у женщин с ПФП в репродуктивном периоде, перименопаузе и менопаузе антиаритмический эффект комбинации амиодарона с варфарином сохраняется, а среднее значение TTR >70%, среднее значение TTR <70%, уровень МНО <2, уровень МНО >3 имеют тенденцию к снижению.

Таким образом, возраст женщин не оказывает влияния на антиаритмическую эффективность комбинации амиодарона с варфарином. Во всех возрастных группах женщин амиодарон одинаково влияет на метаболизм варфарина, тем самым затрудняется поддержка уровня МНО в пределах целевых значений.

### **Список литературы**

1. Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики // Терапевтический архив. 2019. Т. 91(6). С. 11–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000295.
2. Кондратьева Т.Б., Попова Л.В., Бокарев И.Н. Пероральные антикоагулянты — антагонисты витамина К при заболеваниях сердца // Терапевтический Архив. 2017. Т. 9. С. 120-127. DOI: 10.17116/terarkh2017899120-127.
3. Hindricks G. T., Dagres N. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26. №9. С. 234-329. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701.

4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for 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.* 2021. Vol. 42. №5. P.373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Venereanu D., Lopes R.D., Bahit M.C. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial // *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 1737-1746. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32165-7.
6. Мищенко Л.Н., Аверков О.В., Гордеев И.Г., Левчук Н.Н., Вечорко В.И. Рандомизированное сравнение двух подходов к начальному дозированию варфарина: время нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне в период пребывания больных в стационаре // *Кардиология.* 2017. Т. 9. С. 42-46. DOI: 10.18087/cardio.2017.9.10030
7. Sethi N.J. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis // *PloS one.* 2017. Vol. 12. №. 10. – P. e0186856. DOI: 10.1371/journal.pone.0186856.
8. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения) // *Атеротромбоз.* 2017. Vol. 2. С.115-130. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-2-115-130.
9. Um K.J. Pre-and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Europace.* 2019. Vol. 21. №. 6. P. 856-863. DOI: 10.1093/europace/euy310.
10. Dan G.A. et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) working group on cardiovascular pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and international society of cardiovascular pharmacotherapy (ISCP) // *Europace.* 2018. Vol. 20. №. 5. P. 731-732. DOI: 10.1093/europace/eux373.
11. Flaker G. Amiodarone use together with warfarin increases risk of stroke/SE and lowers TTR // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 15. P. 2010-2014. DOI: 10.1097/MD.0000000000000849.

12. Бельдиев С.Н. Взаимодействие ривароксабана с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом у пациентов с фибрилляцией предсердий: terra incognita // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Vol. 12(1). С. 101-105.