

## **ВЛИЯНИЕ ВАРФАРИНА, МЕТОПРОЛОЛА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**Рахматуллов Р.Ф., Шаталина Л.К., Рахматуллов Ф.К., Моисеева И.Я.**

*ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: capitalofgreat@icloud.com*

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий у больных с хронической болезнью почек остается малоизученным коморбидным состоянием. Наличие альбуминурии у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий влияет на механизмы возникновения и поддержания аритмии. Целью исследования является изучение электрокардиографических и электрофизиологических предикторов возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с хронической болезнью почек С3а и альбуминурией А2, и оценить влияние на них варфарина, метопролола и их сочетания. Исследование проводилось на 59 больных с фибрилляцией предсердий, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 30 больных с хронической болезнью почек С3а, во 2-ю группу объединены 29 больных с хронической болезнью почек С3а и альбуминурией А2. Всем больным проводились электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии, электрофизиологическое исследование сердца. Проводилась оценка эффективности варфарина, метопролола и их комбинации. Установлено, что триггером фибрилляции предсердий является хроническая болезнь почек С3а и альбуминурия А2, а пароксизмы фибрилляции предсердий возникают или учащаются, если альбуминурия при хронической болезни почек составляет более 65,7 мг/г. Проведенный анализ показал, что применение варфарина, метопролола и их комбинации высокоэффективны при лечении фибрилляции предсердий при хронической болезни почек С3а и альбуминурии А2.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, альбуминурия, варфарин, метопролол.

## **IMPACT OF WARFARIN, METOPROLOL AND THEIR COMBINED USE ON ELECTROCARDIOGRAPHIC AND ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF THE HEART IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**Rakhmatullov R.F., Shatalina L.K., Rakhmatullov F.K., Moiseeva I.Y.**

*FSBEI HE Penza State University, Penza, e-mail: capitalofgreat@icloud.com*

Diagnostic and management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease is less studied comorbidity. Presence of albuminuria in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease affects mechanisms of occurrence and maintenance of arrhythmia. The task of the article is to study ECG and electrophysiological predictors of atrial fibrillation occurrence in patients with chronic kidney disease C3a and albuminuria A2, and assess impact of warfarin, metoprolol and their combined use. The study is conducted in 59 patients with atrial fibrillation, who were divided into two groups. The 1<sup>st</sup> group included 30 patients with chronic kidney disease C3a, in the 2<sup>nd</sup> – 29 patients with chronic kidney disease C3a and albuminuria A2. All the patients underwent ECG recording, daily ECG monitoring, transesophageal electrophysiological study. Efficacy assessment of warfarin, metoprolol and their combination is performed. It is established, that trigger of atrial fibrillation is chronic kidney disease C3a and albuminuria A2, and atrial fibrillation paroxysms occur or became more frequent when albumin level in chronic kidney disease is more 65,7 mg/g. A conducted analysis shows that use of warfarin, metoprolol and their combination are high effective in treatment of atrial fibrillation in chronic kidney disease 3a and albuminuria A2.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, albuminuria, warfarin, metoprolol.

Фибрилляция предсердий (ФП), особенно пароксизмальная, широко распространена, охватывает в основном население трудоспособного возраста [1]. Одной из важнейших задач, решаемых клиницистом, является определение триггеров ФП [2]. Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из факторов возникновения ФП [3; 4]. Несмотря на ряд

исследований электрокардиографических (ЭКГ) и электрофизиологических (ЭФ) показателей ФП при ХБП, трактовка полученных результатов представляется трудной задачей из-за наличия множества стадий поражения почек [5; 6]. Поэтому течение ФП при сочетании ХБП с альбуминурией мало изучено и не представлено должным образом в литературе [7]. В связи с этим сохраняется актуальность поиска ЭКГ- и ЭФ-предикторов возникновения ФП при различных стадиях ХБП и влияния на них антикоагулянтной и антиаритмической терапии [8; 9].

С учетом изложенного целью настоящего исследования было изучение электрокардиографических и электрофизиологических предикторов возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с ХБП С3а и альбуминурией А2, а также оценка влияния на них варфарина, метопролола сукцината (далее – метопролол) и их сочетания.

### **Материалы и методы исследования**

Обследованы 59 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ПФП) на фоне ХБП.

Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 19 до 58 лет (в среднем  $47,3 \pm 5,6$  года), у которых была ХБП 3а стадии. Во 2-ю группу вошли 29 больных (15 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 17 до 57 лет (в среднем  $46,8 \pm 4,2$  года), у которых были ХБП С3а и альбуминурия А2.

В 1-й группе больных причинами возникновения ХБП С3а стадии являлись у 10 (33,6%) сердечно-сосудистые болезни, у 20 (66,7%) - хронические заболевания почек, во 2-й группе – 19 (65,5%) и 10 (34,5%) соответственно ( $\chi^2 = 4,89$ ,  $p = 0,0270$ ).

У больных 1-й группы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у 7 (23,3%) была выявлена артериальная гипертензия, у 2 (6,7%) - стабильная стенокардия II ФК, у 1 (3,3%) - стабильная стенокардия I ФК. Из хронических заболеваний почек у 9 (30,0%) был установлен хронический тубулоинтерстициальный нефрит, у 5 (16,7%) – хронический пиелонефрит, у 4 (13,3%) – хронический гломерулонефрит, у 2 (6,7%) - поликистоз.

Во 2-й группе больных с ССЗ у 11 (38,0%) встречалась артериальная гипертензия, у 5 (17,2%) – стабильная стенокардия II ФК, у 3 (10,3%) - стабильная стенокардия I ФК. Из хронических заболеваний почек у 4 (13,8%) был диагностирован хронический гломерулонефрит, у 3 (10,3%) – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, у 2 (6,9%) – хронический пиелонефрит, у 1 (3,5%) – поликистоз почек.

Всем больным проведена регистрация ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), диагностическое электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца. Во время ЭФИ сердца оценивали скорректированное время восстановления функции синусового узла

(КВВФСУ), измеряли эффективный рефрактерный период (ЭРП) атриовентрикулярного (АВ) узла и предсердий (ЭРППр).

Проводимая антиаритмическая терапия считалась эффективной в случае прекращения пароксизмов ФП или при снижении их количества на 70,0% и более [10].

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Excel (Microsoft Office 2013) и StatSoft Statistica 13. Для характеристики количественных переменных применяли среднее арифметическое значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm m$ ). Для проверки выборок на нормальное распределение использовали критерий Колмогорова - Смирнова. С целью выявления независимых предикторов рецидивирования ФП использовали многофакторный анализ. Для оценки влияния показателей использовали ROC–анализ с площадью под кривой. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливали на основе ROC-анализа при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности.

Уровень статистической значимости для всех видов анализа расценивали как  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты дромотропного влияния альбуминурии, варфарина, метопролола и комбинации варфарина с метопрололом представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние варфарина, метопролола и комбинации метопролола с варфарином на ЭКГ- и ЭФ-показатели сердца при пароксизмах ФП у больных ХБП С3а и альбуминурией А2

Показатели	Исход		Варфарин		Метопролол		Метопролол+Варфарин	
	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А
	1	2	3	4	5	6	7	8
Р, мс	80,0±1,01	85,0±1,17 p1-2<0,01	79,7±1,07	86,1±1,42 p2-4>0,05 p3-4<0,001	85,2±1,43	90,0±1,25 p2-6<0,01 p5-6<0,01	88,0±1,17	94,8±1,43 p2-8<0,001 p7-8<0,01
ЧСС, уд./мин.	79,8±1,37	83,8±1,38 p1-2<0,05	77,5±1,28	83,0±1,5 p2-4>0,05 p3-4<0,01	74,6±1,27	76,8±1,44 p2-6<0,001 p5-6>0,05	71,7±1,37	74,1±1,23 p2-8<0,001 p7-8>0,05
PQ, мс	150,8±3,04	160,7±2,67 p1-2<0,01	152±2,92	165,7±2,94 p3-4<0,001	154,9±2,99	170,1±3,34 p5-6<0,01	159,7±3,75	178,2±3,93 p7-8<0,001
QRS, мс	83,9±0,91	88,3±0,8 p1-2<0,001	84,7±0,69	88,1±0,86 p3-4<0,01	85,2±1,25	90,6±0,82 p5-6<0,001	82,9±1,23	92,4±0,88 p7-8<0,001
QT, мс	384,1±6,18	425,0±2,22 p1-2<0,001	387,5±4,9	418,7±2,04 p3-4<0,001	386,3±6,5	410,8±1,93 p5-6<0,001	391,9±5,7	407,9±2,0 p7-8<0,01
ЭРПPr, мс	212,4±8,13	174,3±6,71 p1-2<0,001	221,0±6,55	196,2±6,85 p2-4<0,01 p3-4<0,01	284,9±10,73	248,3±9,87 p2-6<0,01 p5-6<0,01	291,6±9,97	237,9±11,12 p2-8<0,001 p7-8<0,001
КВВФСУ, мс	246,6±7,54	223,0±6,79 p1-2<0,05	256,7±6,35	225,6±7,35 p2-4>0,05 p3-4<0,01	301,5±11,77	267,9±7,97 p2-6<0,001 p5-6<0,01	325,6±9,58	291,6±11,52 p2-8<0,001 p7-8<0,05

Примечание для таблиц 1-3: ХБП – хроническая болезнь почек С3а. ХБП+А - хроническая болезнь почек С3а и альбуминурия А2.

При изучении функции синусового узла установлено, что альбуминурия при ХБП увеличивает ЧСС на 5,0% ( $p_{1-2} < 0,05$ ), а КВВФСУ уменьшает на 9,6% ( $p_{1-2} < 0,05$ ). При сравнении влияния варфарина, метопролола и комбинации варфарина с метопрололом выявлено, что варфарин не оказывает влияние на ЧСС ( $p_{2-4} > 0,05$ ) и КВВФСУ ( $p_{2-4} > 0,05$ ). В то же время метопролол уменьшил ЧСС на 8,4% ( $p_{2-6} < 0,001$ ), увеличил КВВФСУ на 20,1% ( $p_{2-6} < 0,001$ ), а комбинация варфарина с метопрололом на 9,7% ( $p_{2-8} < 0,001$ ) и на 30,7% ( $p_{2-8} < 0,001$ ) соответственно.

Высказывается мнение, что положительное дромotropное влияние ХБП с альбуминурией на функцию синусового узла связано с усилением активности симпатической нервной системы и уменьшением влияния парасимпатической [11].

При сравнении средних значений ширины зубца Р обращало на себя внимание нормальное значение этого показателя у больных с альбуминурией, а также на фоне терапии варфарином, метопрололом и комбинацией варфарина с метопрололом. В то же время ширина зубца Р у больных с альбуминурией была больше на 6,3% ( $p_{1-2} < 0,01$ ). Также варфарин увеличил ширину зубца Р на 8,1% ( $p_{1-2} < 0,01$ ), метопролол на 5,8% ( $p_{5-6} < 0,01$ ), комбинация варфарина с метопрололом – на 7,8% ( $p_{2-8} < 0,001$ ).

Анализ ЭФ-показателей сердца показал, что ЭРППр при альбуминурии короче на 17,9% ( $p_{1-2} < 0,001$ ). Величина ЭРППр на фоне лечения варфарином была выше на 11,2% ( $p_{2-4} < 0,01$ ), метопрололом - на 12,8% ( $p_{2-6} < 0,01$ ) и комбинацией варфарина с метопрололом - на 18,4% ( $p_{2-8} < 0,001$ ).

Предполагается, что укорочение ЭРППр при ХБП с альбуминурией является проявлением дисперсии рефрактерных периодов в предсердиях и активацией множества эктопических фокусов.

Анализ полученных данных показал, что частота пароксизмов ФП у больных 2-й группы была больше на 15,6% ( $p < 0,01$ ). Несмотря на проводимую терапию варфарином, метопрололом и комбинацией варфарина с метопрололом, этот показатель был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ). У больных 1-й группы антиаритмическая эффективность варфарина составила 19,1%, метопролола - 71,8%, комбинации варфарина с метопрололом - 74,2%, а во 2-й группе – 15,1%, 70,9% и 71,6% соответственно. Побочных проявлений на фоне проводимой терапии мы не наблюдали.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе возникновения и поддержания ФП при ХБП с альбуминурией лежит функциональная симпатотония и дисперсия рефрактерных периодов в предсердиях. Дромotropный эффект альбуминурии при ХБП распространился также на ширину комплекса QRS, интервал PQ и QT. В то же время при анализе данных показателей выявлено, что они не принимают участие в возникновении

и поддержании ФП. Частота пароксизмов ФП при альбуминурии была больше ( $p < 0,05$ ), а эффективность ААС ниже ( $p < 0,05$ ).

Влияние варфарина, метопролола и комбинации метопролола с варфарином на типы кривых атриовентрикулярного проведения при пароксизмах ФП у больных с альбуминурией при ХБП представлено в таблице 2.

Таблица 2

Влияние варфарина, метопролола и комбинации метопролола с варфарином на типы кривых атриовентрикулярного проведения при пароксизмах ФП у больных с альбуминурией при ХБП

Показатели	Исход		Варфарин		Метопролол		Метопролол+	Варфарин
	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А
	1	2	3	4	5	6	7	8
ЭРП АВ, мс	217,0±5,66	196,0±7,30 p1-2<0,05	225,4±6,60	204,6±6,88 p3-4<0,05	263,8±10,17	222,7±10,36 p5-6<0,01	297,5±10,61	266,2±9,69 p7-8<0,05
Величина разрыва кривой при 1-м типе, мс	50,2±2,57	46,2±3,13 p1-2>0,05	49,7±2,52	53,5±2,75 p3-4>0,05	52,9±2,70	49,8±3,77 p5-6>0,05	50,4±2,41	50,6±4,14 p7-8>0,05
Величина разрыва кривой при 2-м типе, мс	116,5±6,79	126,8±4,91 p1-2>0,05	131,2±8,77	122,6±5,62 p3-4>0,05	111,9±7,57	121,2±5,40 p5-6>0,01	136,0±9,48	118,1±5,22 p7-8>0,05
Величина достоверности между 1-м и 2-м типами	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
1-й тип кривой АВ-проведения, n (%)	22 (68,8)	11 (34,4)	23 (71,9)	12 (37,5)	25 (78,1)	13 (40,6)	26 (81,2)	14 (43,8)
2-й тип кривой АВ-проведения, n (%)	10 (31,2)	21 (65,6)	9 (28,1)	20 (62,5)	7 (21,9)	19 (59,4)	6 (18,8)	18 (56,2)
χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса	6,26 p1-2=0,0124		6,31 p3-4=0,0120		7,84 p5-6=0,0051		8,07 p7-8=0,0045	

При анализе функции атриовентрикулярной проводимости (табл. 2) выявлено, что альбуминурия вызывает укорочение ЭРП АВ узла на 9,7% ( $p < 0,05$ ), а на фоне лечения варфарином - на 9,2% ( $p < 0,05$ ), метопрололом – на 15,6% ( $p < 0,01$ ) и комбинацией варфарина с метопрололом – на 10,5% ( $p < 0,05$ ). Анализ величин разрыва кривой АВ проведения между 1-м и 2-м типами показал высокое значение этого показателя во 2-м типе ( $p < 0,001$ ). Оценка типов кривых АВ проведения выявил, что у больных 1-й группы в 22 (68,8%) случаях имеется непрерывный тип кривой АВ проведения, а в 8 (31,2%) – прерывистый, тогда как во 2-й группе это отношение составило 7 (34,4%) и 21 (65,6%) ( $\chi^2 = 6,26$ ,  $p_{1-2} = 0,0124$ ). При лечении варфарином это отношение составило 23 (71,9%) и 7 (28,1%), 9 (37,5%) и 20 (62,5%) ( $\chi^2 = 6,31$ ,  $p_{3-4} = 0,0120$ ), метопрололом – 25 (78,1%) и 5 (21,9%), 10 (40,6%) и 19 (59,4%) ( $\chi^2 = 7,84$ ,  $p_{5-6} = 0,0051$ ), комбинацией варфарина с метопрололом - 26 (81,2%) и 4 (18,8%), 11 (43,8%) и 18 (56,2%) ( $\chi^2 = 8,07$ ,  $p_{7-8} = 0,0045$ ).

Основываясь на представлении, что дискретное проведение по АВ узлу связано с продольной диссоциацией АВ узла на быстрый и медленный каналы, можно предположить, что повышение тонуса симпатической нервной системы на фоне альбуминурии при ХБП является субстратом возникновения фибрилляции предсердий в результате ретроградного возбуждения предсердий.

Корреляционная связь альбуминурии при ХБП с шириной зубца Р, ЭРП предсердий, экстрасистолией и фибрилляцией предсердий представлена в таблице 3.

Таблица 3

Корреляционная связь альбуминурии при ХБП с шириной зубца Р, ЭРП предсердий, экстрасистолией и фибрилляцией предсердий

Показатели	Исход		Варфарин		Метопролол		Метопролол +Варфарин	
	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А	ХБП	ХБП+А
Ширина зубца Р, мс	r=0,004 p>0,05	r=0,987 p<0,001	r=-0,027 p>0,05	r=0,985 p<0,001	r=0,028 p>0,05	r=-0,986 p<0,001	r=-0,188 p>0,05	r=0,974 p<0,001
ЭРП предсердий, мс	r=-0,007 p>0,05	r=-0,982 p<0,001	r=0,039 p>0,05	r=-0,989 p<0,001	r=-0,028 p>0,05	r=-0,977 p<0,001	r=-0,120 p>0,05	r=0,980 p<0,001
Экстрасистолия, сут.	r=0,042 p>0,05	r=0,992 p<0,001	r=-0,205 p>0,05	r=0,956 p<0,001	r=-0,110 p>0,05	r=0,975 p<0,001	r=0,045 p>0,05	r=0,980 p<0,001
Количество ПФП, мес.	r=0,049 p>0,05	r=0,981 p<0,001	r=0,342 p>0,05	r=0,984 p<0,001	r=-0,107 p>0,05	r=0,978 p<0,001	r=0,104 p>0,05	r=0,960 p<0,001
Продолжительность ПФП, мин.	r=0,167 p>0,05	r=0,986 p<0,001	r=0,042 p>0,05	r=0,988 p<0,001	r=0,039 p>0,05	r=0,986 p<0,001	r=0,028 p>0,05	r=0,954 p<0,001

Проведенный корреляционный анализ показал (табл. 3), что между альбуминурией при ХБП и шириной зубца Р, количеством экстрасистол, частотой и продолжительностью ПФП имеется прямая связь ( $p < 0,001$ ), а ЭРП предсердий – обратная ( $p < 0,001$ ).

Известно, что провоцирующим фактором ФП является экстрасистолия, поддерживающим механизмом – нарушение внутрипредсердной и межпредсердной проводимости, укорочение ЭРП предсердий, дисперсия рефрактерных периодов в предсердиях. В то же время остаются не изученными механизмы, пролонгирующие ФП. По мнению одних авторов, это может быть укорочение ЭРППр, других – нарушение внутрипредсердной и межпредсердной проводимости и укорочение ЭРППр. В связи с этим для выявления связи альбуминурии, ЭРППр, ширины зубца Р с такими зависимыми переменными, как пусковая экстрасистолия, частота и продолжительность пароксизмов ФП, проведен многофакторный регрессионный анализ.

Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 4.

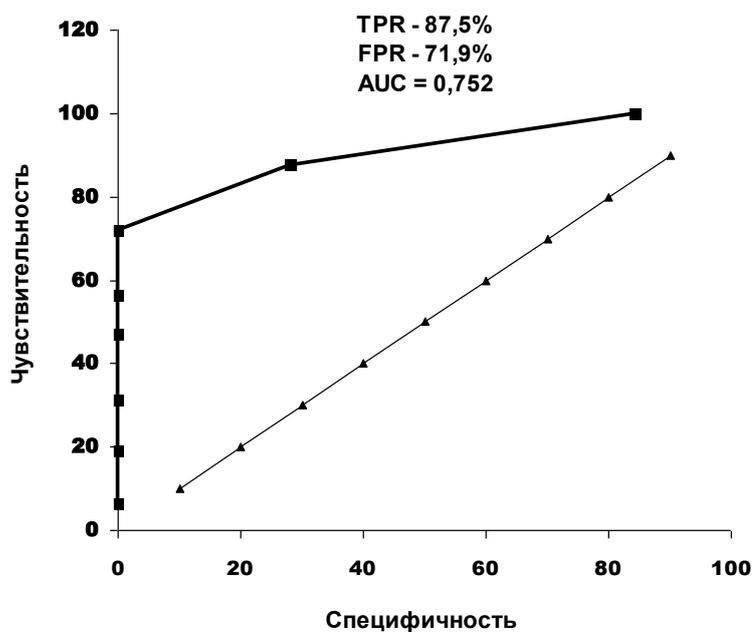
Таблица 4

Множественный регрессионный анализ

Показатель	$\beta$	t	p
Пусковая экстрасистолия – зависимая переменная Скорректированное значение $R^2 = 0,98$			
Альбуминурия, г/л	0,7223	4,2606	<b>0,00021</b>
ЭРППр, мс	-0,2379	-2,0552	<b>0,04930</b>
Р, мс	0,03704	0,2736	0,78639
Частота фибрилляции предсердий – зависимая переменная Скорректированное значение $R^2 = 0,95$			
Альбуминурия, г/л	0,0318	0,1256	0,90095
ЭРППр, мс	-0,5635	-3,9021	<b>0,00057</b>
Р, мс	0,6173	3,9155	<b>0,00055</b>
Продолжительность фибрилляции предсердий – зависимая переменная Скорректированное значение $R^2 = 0,97$			
Альбуминурия, г/л	0,3467	1,3917	0,17579
ЭРППр, мс	-0,4054	-2,2813	<b>0,03095</b>
Р, мс	0,0852	0,4386	0,66456

Анализ данных множественного регрессионного анализа показал (табл. 4), что пусковая экстрасистолия имеет связь с альбуминурией и ЭРППр, частота пароксизмов ФП - с ЭРППр и шириной зубца Р, продолжительность пароксизма ФП - с ЭРППр. Полученные данные свидетельствует, что альбуминурия при ХБП является одним из факторов возникновения ФП.

Для оценки порогового значения альбуминурии при ХБП проведен ROC-анализ (рис.).



*ROC-кривая, отражающая пороговый характер альбуминурии при ХБП*

Установлено (рис.), что увеличение альбуминурии (более 65,7 мг/г) является предиктором возникновения и увеличения количества пароксизмов ФП. Чувствительность метода составила 87,5%, специфичность – 71,9%, AUC = 0,751.

Таким образом, выявление связи альбуминурии с электрокардиографическими и электрофизиологическими предикторами возникновения фибрилляции предсердий, частотой и продолжительностью экстрасистолии и спонтанных пароксизмов подтверждает их участие в патогенезе расстройства сердечного ритма и может быть полезным при выборе терапии и оценке ее эффективности.

### **Выводы**

1. Причинами возникновения и поддержания ПФП при ХБП С3а являются в 33,6% случаев кардиальная патология, в 66,7% - хронические заболевания почек, при ХБП С3а и альбуминурии А2 - 65,5% и 34,5% соответственно ( $\chi^2 = 4,89$ ,  $p = 0,0270$ ).

2. Множественный регрессионный анализ показал, что триггерный фактор ФП зависит от альбуминурии ( $\beta=0,7223$ ,  $t=4,2606$ ,  $p=0,00021$ ) и эффективного рефрактерного периода предсердий (ЭРППр) ( $\beta=-0,2379$ ,  $t=-2,0552$ ,  $p=0,04930$ ), частота ПФП - от ЭРППр ( $\beta=-0,5635$ ,  $t=-3,9021$ ,  $p=0,00057$ ) и ширины зубца Р ( $\beta=0,6173$ ,  $t=3,9155$ ,  $p=0,00055$ ), а продолжительность ПФП – от ЭРППр ( $\beta=-0,4054$ ,  $t=-2,2813$ ,  $p=0,03095$ ).

3. ROC-анализ показал, что при альбуминурии более чем 65,7 мг/г возникает укорочение эффективного периода предсердий, нарушение межпредсердной проводимости, возникновение и учащение ПФП. TPR метода составил - 87,5%, FPR - 71,9%, AUC = 0,752.

4. Альбуминурия при ХБП С3а с альбуминурией А2 стадии сопровождается положительным дромотропным влиянием на синусовый узел и вызывает дискретное проведение возбуждения по АВ узлу. Метопролол уменьшает ЧСС на 8,4% ( $p < 0,001$ ), увеличивает КВВФСУ на 20,1% ( $p < 0,001$ ) и вызывает трансформацию дискретного типа проведения возбуждения по АВ - узлу в непрерывный тип ( $\chi^2 = 7,84$ ,  $p_{5-6} = 0,0051$ ).

5. Антиаритмическая эффективность при ХБП С3а стадии зависит от альбуминурии. У больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ХБП С3а стадии антиаритмическая эффективность варфарина составляет 19,1%, метопролола - 71,8%, комбинации варфарина с метопрололом - 74,2%, а при ХБП С3а с альбуминурией А2 – 15,1%, 70,9% и 71,6% соответственно.

### Список литературы

1. Piccini J.P., Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 829-840. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31277-6.
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Hindricks G., Manolis A.S., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37. P. 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Ding W.Y., Gupta D., Wong C.F., Lip G.Y.H. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Cardiovascular research*. 2021. Vol. 117 (4). P. 1046-1059. DOI: 10.1093/cvr/cvaa258.
4. Banerjee A., Fauchier L., Vourch P., Andres C.R., Taillandier S., Halimi J.M., Lip G.Y.H. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project // *Chest*. 2014. Vol. 145. P. 1370-1382. DOI: 10.1378/chest.13-2103.
5. Randolph T.C., Simon D.N., Thomas L., Allen L.A., Fonarow G.C., Gersh B.J., Kowey P.R., Reiffel J.A. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation // *Am Heart J*. 2016. Vol. 182. P. 135-143. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.08.003.
6. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C., Jr., Ellinor P.T. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation // *Circulation*. 2019. Vol. 40. P. 125-151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
7. Fauchier L., Bisson A., Clementy N., Vourc'h P., Angoulvant D., Babuty D., Halimi J.M., Lip G.Y.H. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation // *Am Heart J*. 2018. Vol. 198. P. 39-45. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.12.017.

8. Potpara T.S., Ferro C.J., Lip G.Y.H. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction // *Nat Rev Nephrol.* 2018. Vol. 14. P. 337-351. DOI: 10.1038/nrneph.2018.19.
9. Shunkevich T., Vasilev V.V., Imanova V.R., et al. Efficacy and safety of the indirect anticoagulant warfarin in its dosage based on the results of pharmacogenetic testing // *Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica.* 2021. Vol. 40. № 4. P. 451-454. DOI: 10.5281/zenodo.5228935.
10. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревешвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т. 26. № 7. С. 190-260. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
11. Gadde S., Kalluru R., Cherukuri S.P., et al. Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview // *Cureus.* 2022. Vol. 14. № 8. P. e27753. DOI: 10.7759/cureus.27753.