Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР**

„**Інститут кардіології ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. Стражеска”**

**ЧЕРЕДНИЧЕНКО МАРИНА ЗАХАРІВНА**

**УДК: 616.12 – 008.313; 612.172 – 085**

**АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИМИ ГЕПАРИНАМИ ПРИ ВІДНОВЛЕННІ РИТМУ У ХВОРИХ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ**

14.01.11 – Кардіологія

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ – 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному науковому центрі „Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” АМН України, м. Київ

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

**Сичов Олег Сергійович**,

Національний науковий центр

„Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” АМН України,

завідувач відділом аритмій серця, м. Київ

**Офіційні опоненти:**

академік АМН України, доктор медичних наук, професор,

**Дзяк Георгій Вікторович**,

завідувач кафедрою шпитальної терапії № 2

Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України, м. Дніпропетровськ

доктор медичних наук, професор

**Сіренко Юрій Миколайович**,

Національний науковий центр

„Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” АМН України,

завідувач відділом симптоматичних гіпертензій, м. Київ

Захист відбудеться „\_\_\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.616.01 приНаціональному науковому центрі „Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” АМН України (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного наукового центру „Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” АМН України (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5)

Автореферат розісланий „\_\_\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

# Вчений секретар

**спеціалізованої вченої ради С.І. Деяк**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** За останні десятиріччя поширеність фібриляції передсердь (ФП) значно виросла і досягла в загальній популяції 1-1,5% [DeWilde S., 2006; Go A. S., 2001; Lakshminarayan K., 2006]. Клінічне значення ФП полягає передусім у небезпеці розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), в першу чергу ішемічних інсультів [Де Фритас Г. Р., 2001; Goldstein L. B., 2001; Hart R., 2001]. Ризик розвитку інсульту збільшується з віком від 1,5% у віці 50-59 років, до 23,5-35 % у віці старше 80 років [Albers G.W., 2001; Deplanque D., 1999; Hart R., 1999]. При ФП у осіб без ураження клапанів серця ризик інсульту і системних емболій у 6 (від 5,6 до 7,1) разів вище, ніж у хворих із синусовим ритмом [Falk R. H. 2002; Wolf P. A., 1991]. Через 48 годин існування аритмії збільшується ймовірність формування внутрішньопередсердних тромбів та ТЕУ [Грицюк А. И., 1994; Horstkotte D., 2001], а ще більше вона зростає в ранній період після успішної кардіоверсії (КВ) (так звані нормалізаційні тромбоемболії) у зв’язку з появою синдрому „оглушення” міокарда [Khan I. A., 2003; Thibault В., 2000].

Згідно рекомендаціям Європейського товариства кардіологів, Американської асоціації серця і Американського коледжу кардіологів (ACC/AHA/ESC) 2006 року, а також Української асоціації кардіологів 2002 року при ФП тривалістю більше 48 годин потрібно призначати антикоагулянтну терапію (АКТ) протягом 3-х тижнів до і 4-х тижнів після КВ з підтриманням показників міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) в межах 2,0-3,0 [Сичов О. С, 2002; ACC/AHA/ESC, 2006]. Як правило, при цьому призначають антикоагулянти непрямої дії (НАК), а саме – варфарин, ефективність якого доведена в багатьох дослідженнях – зниження загальної частоти ішемічних інсультів на 59% [Hart R. G., 1999]. Але підготовка хворих до кардіоверсії продовжує залишатися актуальною проблемою: рекомендовані терміни прийому непрямих антикоагулянтів довготривалі, потребують підбору доз препарату, постійного лабораторного контролю та підвищують ризик геморагічних ускладнень, в тому числі і мозкових крововиливів [DeWilde S., 2006; Hart R. G., 1999; Lakshminarayan K., 2006]. Та навіть стійке утримання синусового ритму після КВ і проведення профілактичної АКТ не попереджають повністю розвиток інсульту [Nacarelli G. V., 2000]. Тому вдосконалення профілактики ТЕУ є важливою складовою в лікуванні хворих з ФП. Необхідне використання інших препаратів, що будуть не менш ефективними, ніж варфарин, але більш безпечними та прогнозуємими своєю антикоагулянтною дією.

При проведенні екстреної та ранньої кардіоверсії з попередньою черезстравохідною ехокардіографією (ЧСЕхоКГ) можливе використання нефракціонованого гепарину і гепаринів низької молекулярної маси (НМГ) [ACC/AHA/ESC, 2006]. Є обмежені дані, що свідчать про ефективність НМГ при підготовці пацієнтів і до планової кардіоверсії [De Luca I., 2005; Stellbrink D., 2004]. Але чітких рекомендацій особливості використання прямих антикоагулянтів (АК), зокрема НМГ, при відновленні ритму немає. Тому й постає питання можливості їх використання для профілактики ТЕУ та розроблення оптимальних схем їх призначення хворим з ФП.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу аритмій серця Національного наукового центру „Інститут кардіологіі імені академіка М. Д. Стражеска” АМН України„Розробити алгоритм відновлення і збереження синусового ритму у хворих фібриляцією-тріпотінням передсердь і артеріальною гіпертензією” (№ держреєстрації 0100У002850). Дисертант є співвиконавцем вказаної теми.

**Мета і задачі дослідження.** Визначити ефективність і безпеку використання низькомолекулярних гепаринів порівняно з антикоагулянтами непрямої дії при відновленні синусового ритму у хворих з персистуючою формою ФП.

Для вирішення цієї мети були поставлені такі задачі дослідження:

1. На підставі ретроспективного дослідження встановити частоту ТЕУ у хворих з різними формами ФП та проаналізувати проведену антикоагулянтну терапію.

2. Провести порівняльний аналіз діагностичних можливостей мультиспіральної комп’ютерної томографії серця (МСКТС) і черезстравохідної ехокардіографії щодо виявлення тромбозу лівого передсердя (ЛП) і його вушка (ВЛП).

3. Вивчити стан коагуляційного гемостазу та антикоагулянтної системи крові у хворих з ФП до призначення антикоагулянтної терапії, його зміни під впливом прямих і непрямих антикоагулянтів та після кардіоверсії і визначити найбільш інформативні маркери тромбоутворення.

4. Визначити частоту розвитку ТЕУ і геморагічних ускладнень у хворих з персистуючою формою ФП при відновленні синусового ритму на фоні використання низькомолекулярних гепаринів порівняно з непрямими антикоагулянтами.

5. Оцінити можливості скорочення термінів проведення антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами при відновленні синусового ритму у хворих з ФП.

6. Розробити оптимальні схеми призначення низькомолекулярних гепаринів для корекції гемокоагуляційних порушень у даної категорії хворих.

*Об’єкт дослідження:*система гемостазу у хворих з персистуючою формою ФП.

*Предмет дослідження:* антикоагулянтна терапія з метою запобігання ТЕУ при відновленні ритму у хворих з ФП.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір анамнезу, об’єктивний огляд та фізикальне обстеження), лабораторні методи дослідження загального і біохімічного аналізу крові та системи гемостазу, двомірна трансторакальна ехокардіографія (ТТЕхоКГ), черезстравохідна ехокардіографія, мультиспіральна комп’ютерна томографія серця, математичні і статистичні методи обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено частоту виникнення ТЕУ у хворих з різними формами ФП та проаналізовано використання антитромботичних препаратів (АТП) у хворих з інсультом в анамнезі.

Доведена можливість та доцільність використання низькомолекулярних гепаринів з метою профілактики ТЕУ при відновленні синусового ритму у хворих з персистуючою формою ФП. Виявлена більша ефективність і безпека цих препаратів порівняно з антикоагулянтами непрямої дії.

Здійснено уточнення і доповнення класифікації ACC/AHA/ESC 2006 року груп ризику виникнення ТЕУ у хворих з ФП, згідно якої призначається антикоагулянтна терапія.

Проведена оцінка показників системи гемостазу у хворих з персистуючою формою ФП до і після кардіоверсії та визначені найбільш інформативні її показники для контролю за тромбоутворенням та дією антикоагулянтних препаратів (АКП).

Встановлена можливість скорочення тривалості антикоагулянтної терапії до і після кардіоверсії при використанні низькомолекулярних гепаринів на основі даних діагностики показників системи згортання крові, трансторакальної і черезстравохідної ехокардіографій та мультиспіральної комп’ютерної томографії серця.

Вперше використаний спосіб відновлення синусового ритму у хворих з персистуючою формою ФП із застосуванням мультиспіральної комп’ютерної томографії серця як альтернативи черезстравохідній ехокардіографії для виключення тромбозу вушка лівого передсердя і проведення ранньої кардіоверсії. Патент України № 32488 від 12.05.2008 р.

Вперше використаний спосіб проведення антикоагулянтної терапії після відновлення синусового ритму у хворих з персистуючою формою ФП з урахуванням швидкості трансмітрального кровотоку (ШТМК) при проведені трансторакальної ехокардіографії. Патент України № 32481 від 12.05.2008 р.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено показання щодо застосування низькомолекулярних гепаринів у хворих з ФП. Препарати можуть використовуватися як альтернатива непрямим антикоагулянтам при проведені кардіоверсії у пацієнтів з ФП. Запропоновано оригінальну схему призначення еноксапарину у хворим з персистуючою формою ФП.

Показано, що для безпечного скорочення тривалості антикоагулянтної терапії при відновленні ритму у хворих з ФП доцільно оцінювати стан системи згортання крові до і після кардіоверсії. Доведено, що при застосуванні терапевтичних доз низькомолекулярних гепаринів бажано контролювати показники активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), анти Ха-активність, а призначення непрямих антикоагулянтів потребує регулярного визначення МНС, а також АЧТЧ та скринінгу порушень в системі протеїнів С і S на початку прийому препаратів. Контроль за лікуванням як прямими, так і непрямими антикоагулянтами у хворих з ФП потребує визначення динаміки вмісту показників тромбінемії: розчинного фібрин-мономера (РФМ) та D-димера.

Доведено, шо для діагностики тромбозу вушка лівого передсердя можливе використання не тільки черезстравохідної ехокардіографії, а й мультиспіральної комп’ютерної томографії серця. Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда лівого передсердя після відновлення ритму та можливості відміни антикоагулянтної терапії у хворих з персистуючою ФП необхідно застосовувати показник швидкості трансмітрального кровотоку (амплітуда піку А). Значення його 50 см/с і більше дає можливість відміняти АКТ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практику роботи відділення аритмій серця ННЦ „Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска” АМН України, відділення хронічної ішемічної хвороби серця Черкаського обласного кардіологічного центру, кардіологічного центру Миколаївської обласної лікарні, що підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі ННЦ „ Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска” АМН України. Здобувач сформулював мету та завдання роботи, самостійно здійснив пошук літературних джерел та аналіз літературних даних. Автор особисто обстежив усіх хворих із ФП, брав участь у проведенні коагулометричного обстеження, ТТЕхоКГ, ЧСЕхоКГ і МСКТС, створив бази даних, здійснив статистичну обробку матеріалу, сформулював висновки та практичні рекомендації, підготував статті, оформив дисертаційну роботу. Здобувачем не використані ідеї та розробки співавторів публікацій. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи заслухані на розширеному засіданні апробаційної ради ННЦ „Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска” АМН України 29.04.2008 р. Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей та друкованих робіт на науковій підсумковій сесії Інституту кардіології, присвяченій пам’яті академіка М. Д. Стражеска (Київ, 2005), І та ІІ Всеросійських з’їздах аритмологів (Москва, 2005, 2007), пленумі правління асоціації кардіологів України „Порушення ритму серця: сучасні підходи до лікування” (Київ, 2005), Об’єднаному пленумі правлінь асоціації кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України „Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень. Можливості інтервенційних втручань” (Київ, 2006), науково-практичній конференції „Сучасний підхід до діагностики, лікування та профілактики поєднаної кардіологічної та гастроентерологічної патології” (Київ, 2007), VIII національному конгресі кардіологів України (Київ, 2007).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковані у 18 публікаціях (6 статей у журнальних виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 патенти України та 10 тез доповідей, опублікованих у матеріалах наукових конгресів і пленумів).

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені на   
159 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та   
23 рисунками в тексті, складається зі вступу, огляду літератури, опису клінічної характеристики хворих та методик дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, що містить 169 літературних найменувань, з них 39 – кирилицею, 130 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.** Дисертаційна робота виконанав 2 етапи. На 1-му етапі проведено ретроспективний аналіз 3045 історій хвороб пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування у відділі аритмій серця ННЦ „Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” в 2005–2007 роках. У 1375 (45,2%) хворих діагностовано ФП, з них у 531 (38,6%) пацієнта пароксизмальну, у 530 (38,5%) – персистуючу, а у 314 (22,9%) – постійну форму ФП. З 1375 хворих з ФП у 79 (5,75%) виявлені ТЕУ в анамнезі. Оцінка частоти ТЕУ проведена на підставі анамнезу хворих і даних медичної документації (виписки з історії хвороби, консультативного заключення). Пацієнти проходили лікування з приводу ТЕУ в різних стаціонарах України. Середній вік хворих з ТЕУ в анамнезі становив 60,5±1,03 року. Основним захворюванням була ІХС (97,3%), метаболічна кардіоміопатія (3,8%), дилатаційна кардіоміопатія (1,3%) і міокардіофіброз (1,3%). Серед хворих переважали жінки 51,9%, чоловіків було 48,1%. Середній вік жінок становив 62,1±1,3 року, чоловіків – 58,7±1,6 року. Найчастіше з факторів ризику зустрічалася АГ – у 92,4% хворих. Цукровий діабет зареєстрований у 12,7% хворих. Повторні ішемічні інсульти відмічалися у 11,4% пацієнтів.

2 й етап дослідження включав проспективне спостереження і обстеження протягом 3 місяців 138 хворих з ФП на базі відділу аритмій серця ННЦ „Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” АМН України з квітня 2005 до червня 2007 року. В дослідження увійшли пацієнти з персистуючою формою фібриляції-тріпотіння передсердь (ТП) неревматичного генезу віком від 30 до 75 років (середній вік – 55,1±0,8) на фоні ІХС, АГ та міокардіофіброзу. Серед обстежених переважали чоловіки – 107 (77,5%) хворих, а жінок – 31 (22,5%). У 78 випадках (56,5%) відмічалися повторні пароксизми персистуючої ФП. Основним захворюванням у 116 (84%) пацієнтів була ІХС, у 22 (16%) – міокардіофіброз. АГ відмічалася у 104 (75,4%) хворих. Інфаркт міокарда в анамнезі зареєстровано у 10 (7,2%), гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) – у 5 (3,6%), цукровий діабет – у 13 (9,4%) хворих.

У дослідження не включали пацієнтів з нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда протягом останніх 3 місяців, інсультом та транзиторною ішемічною атакою (ТІА) впродовж останніх 6 місяців, геморагіями в анамнезі, дисфункцією щитоподібної залози, некомпенсованими супутніми захворюваннями, індивідуальною непереносимістю антикоагулянту, жінок у період вагітності.

Усім хворим проведена лабораторна діагностика загальноклінічного та біохімічного аналізу крові, показників системи згортання крові 4 рази: до призначення АК, за 1 добу до і протягом 1 доби після відновлення ритму та через 2 місяці після КВ. Дослідження параметрів гемостазу у венозній крові включало визначення: АЧТЧ – час згортання рекальцифікованої бідної тромбоцитами плазми в умовах стандартної контактної (каолін) і фосфоліпідної (кефалін) активації; протромбінового індексу (ПТІ) – протромбіновий тест, час згортання рекальцифікованої плазми після додавання тканинного тромбопластину; МНС – протромбіновий тест з використанням стандартизованого тромбопластину з міжнародним індексом чутливості (МІЧ) до дії АК 1,2; тромбінового часу (ТЧ) – час згортання плазми під дією тромбіну (стандартизованого по активності на контрольній нормальній плазмі); кількості фібриногену (ФГ) в плазмі гравіметричним методом (за Рутбергом) – зважуванням підсушеного фібрину, що утворився після згортання плазми; анти Ха-активності коагулометричним методом, що ґрунтується на здатності невеликої кількості гепарину плазми в присутності антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ) нейтралізувати екзогенний активований фактор Ха; вільного гепарину (ВГ) за методом Szirmai (1957), що ґрунтується на здатності барвника толуїдинового синього зв’язувати ВГ плазми; АТ ІІІ коагулометричним методом за допомогою додавання надмірної кількості тромбіну, залишок якого визначали за допомогою розчину ФГ; протеїну С коагулометричним методом шляхом визначення подовження часу згортання (в тесті АЧТЧ) у плазмі крові, яке виникало внаслідок протеолізу факторів Va i VIIIa протеїном С, активованим специфічним активатором з отрути щитомордника; протеїну S методом кількісного визначення активності білка S у плазмі з використанням кількісного аналізу згортання крові; РФМ орто-фенантроліновим методом, у якому оцінювали час появи фібрину в плазмі після додавання орто-фенантроліну; D-димера методом аглютинації для напівкількісного визначення D-димера, що ґрунтується на здатності частинок латекса, покритих моноклональними антитілами до D-димера, аглютинувати під час змішування з плазмою крові, що вміщує цей продукт розпаду фібрину. Визначення показників РФМ, D-димера, протеїнів С і S, АТ ІІІ, анти-Ха активності здійснювалось спільно зі співробітниками клініко-діагностичної лабораторії Черкаської обласної лікарні. Коагулометричне дослідження проводилось на коагулометрі „К-3002 OPTIK” („ELZA BIS KSELMED”, Польща) з використанням реактивів фірми „CORMAY” (Польща).

Для виключення клапанних вад серця і ознаків тромбоутворення (тромби в порожнинах серця та феномен СЕК), оцінки розміру ЛП та ЛШ і систолічної функції ЛШ усім пацієнтам до КВ проводили двомірну ТТЕхоКГ з використанням стандартних позицій на ультразвуковій системі „SA-9900” („MEDISON”, Корея) з використанням широкополосного фазованого датчика Р2,5 МГц. Для визначення ШТМК хворим з відновленим синусовим ритмом проведена ТТЕхоКГ на 3-ю добу та через 2 місяці, а при необхідності і на 7 добу після КВ.

Перед КВ з метою діагностики тромбозу ВЛП 27 хворим проведена ЧСЕхоКГ на апараті „HDI-5000” („ATL-Philips”, США) з використанням мультипланового двомірного трансезофагального ультразвукового датчика МРТ7-4 МГц. У всіх пацієнтів проводили поліпозиційне двомірне сканування ВЛП з реєстрацією в двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній і повздовжній. Оцінювали СШК, площу і фракцію викиду ВЛП та діагностували феномен СЕК і тромби у ВЛП. ЧСЕхоКГ проводилась спільно зі співробітниками відділення функціональної та променевої діагностики МНПО „Mіськбуд”, м. Київ.

Для виключення внутрішньопередсердних тромбів 21 хворому перед КВ проведена МСКТС на комп’ютерному томографі „Light Speed – 16” („General Electric Company”, Японія) з проспективною та ретроспективною кардіосинхронізацією на моніторі „Millennia 3500 CT-P” (США) з обробкою даних на кардіологічній робочій станції „Advantage Workstation 4.2”. В якості контрастуючого препарату використовували „Ультравіст – 370” або „Омніпак – 350”. Застосовували поперечну орієнтацію зрізу товщиною 0,625 мм. Тромб визначали як дефект наповнення в контрастованому ВЛП.

Залежно від використання антикоагулянтних засобів було сформовано 2 основні групи хворих. Першу (І) групу спостереження склали 76 хворих, які отримували НМГ – еноксапарин (Клексан, „Sanofi-Aventis”, Франція) протягом 3-7 днів до і після відновлення ритму. До другої (ІІ) групи включено 62 хворих, які приймали НАК – варфарин (Варфарин, „Nicomed”, Данія) протягом 3 тижнів до і 4 тижнів після КВ під контролем МНС у межах 2,0-3,0. Хворі ІІ групи проходили 2 курси стаціонарного лікування з періодом амбулаторного прийому варфарину між ними, а хворих І групи госпіталізували 1 раз на 10-12 днів.

Відновлення синусового ритмупроводилось на фоні прийому аміодарону у 94,2% хворих, пропафенону у 24,6% та хінідіну у 5,1% хворих. Етацизин у 8% і соталол у 1,4% пацієнтів застосовували для підтримання синусового ритму. З метою сповільнення ЧССвикористовувались β-блокатори(бісопролол, метопролол, бетаксолол) у 70,3%, недигідропіридинові антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем) у 2,9 %, дігоксин у 8,7 % пацієнтів.

Протягом всього періоду спостереження враховувались слідуючі кінцеві точки: тромбоемболії та геморагічні ускладнення.

На основі отриманих даних була створена база даних в системі Microsoft Exel. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету аналізу в системі Microsoft Exel та пакету комп’ютерних програм Statistіca for Windows 5.0 (“Stat Soft”, США) з обрахунком наступних показників: середньої арифметичної величини – М; стандартного відхилення від середньої арифметичної величини – m; коефіцієнта достовірності – р. Відмінність вважали достовірною при р<0,05.

**Результати дослідження.**

**Частота ТЕУ у хворих з різними формами ФП неклапанного ґенезу та використання АТП (дані ретроспективного дослідження).** Частота виявлення ТЕУ у хворих з ФП у нашому дослідженні склала 5,75 %, тобто з 1345 хворих з ФП у 79 пацієнтів зафіксовано ТЕУ в анамнезі: 66 (83,5 %) – ішемічні інсульти, 11 (13,9 %) – ТІА, 2 (2,5 %) – тромбоемболія легеневої артерії. При аналізі 79 історій хвороб пацієнтів з ФП та ТЕУ в анамнезі встановлено, що найбільшу частоту ТЕУ мали хворі з постійною формою ФП – 11,78 %, але і при інших формах ФП – персистуючій і пароксизмальній, частота розвитку ТЕУ була досить значною – 4,15 % і 3,77 % відповідно. Хворі з ТЕУ в анамнезі за схемою стратифікації ризику ішемічного інсульту СHADS2 відносились до групи середнього (53,1 %) і високого (46,9 %) ступеня ризику розвитку повторних ТЕУ Достовірної різниці у формах ФП серед пацієнтів групи середнього ризику ТЕУ не відзначали,   
а в групі високого ризику переважали хворі з постійною формою ФП (56,8 %) (p<0,001).

Аналізуючи проведену антитромботичну терапію (АТТ) у хворих до та після ТЕУ встановлено, що АТП до виникнення ТЕУ не вживали 38,1 % хворих з середнім та 21,6 % хворих з високим ризиком. АКТ приймали тільки 5,4 % хворих групи високого ризику. Після перенесеного ТЕУ в обох групах різко підвищилася частота прийому варфарину до 45,2 % у групі середнього та до 59,5 % у групі високого ризику (рис. 1). Але і цього було недостатньо, так як 40,5 % хворих високого ризику не приймали АК, а всі вони потребують обов’язкового проведення АКТ. До групи високого ризику відносились і 27 % хворих з пароксизмальною формою ФП, яким також необхідно було призначати АКТ.

Отже, виникає необхідність проведення АТТ хворим з усіма формами ФП, включаючи і пароксизмальну, з урахуванням групи ризику розвитку ТЕУ, ефективності і безпеки цієї терапії в кожному індивідуальному випадку.



Рис. 1. Застосування антитромботичної терапії у хворих з ФП та ТЕУ в анамнезі залежно від груп ризику розвитку ТЕУ

**Дані проспективного дослідження. Діагностика тромбозу ВЛП у хворих з персистуючою формою ФП: ЧСЕхоКГ і МСКТС.** У дослідження включено 35 хворих (32 чоловіки і 3 жінки) І групи віком у середньому 53,0±7,2 року. Вперше виявлену ФП зареєстрували у 21 (60%) пацієнта. Тривалість останнього епізоду ФП становила 98,5±87,1 дня. Основним захворюванням у 29 (82,9%) пацієнтів була ІХС, а у 6 (17,1%) – міокардіофіброз. АГ відзначали у 29 (82,9%) хворих, цукровий діабет – у 4 (11,4%). ТІА в анамнезі зареєстровано у 2 (5,7%) пацієнтів.

При проведенні27 (77,1 %) хворим ЧСЕхоКГ, 21 (60%) – МСКТС, а 13 (37,1%) пацієнтам обох методів дослідження ускладнень не відмічалося. У 5 (14,3%) хворих діагностовано фактори ризику розвитку ТЕУ: у 3 (8,6%) хворих тромби ВЛП з феноменом СЕК ІІ-ІІІ ступеня у одного з них, у 1 (2,9%) пацієнта – феномен СЕК ІІІ ступеня та ще у 1 (2,9%) – виражений атероматоз дуги аорти з ознаками тромбозу. Ці пацієнти віднесені до групи надзвичайно високого ризику виникнення ТЕУ і переведені на прийом варфарину.

Наявність тромбу ВЛП у 3 випадках нашого дослідження була підтверджена як ЧСЕхоКГ, так і МСКТС: розміри тромбів і їх динаміка на фоні АКТ описувалися майже однаково. Хворі з тромбами у ВЛП і без них статистично значуще не відрізнялися за віком, супутніми захворюваннями серцево-судинної системи, тривалістю існування ФП, частотою ФП, що вперше виявлена, тахісистолічною формою ФП, наявністю 2 факторів ризику, розмірами ЛП і ЛШ, скоротливою здатністю ЛШ. Вони статистично достовірно не відрізнялася тривалістю останнього епізоду ФП, хоча в групі без тромбозу було 59% хворих із ФП до 2 місяців (з них 28% – до 1 місяця), а хворі з тромбами мали більш тривалу ФП (2, 9 і 17 місяців).

Для виявлення предикторів виникнення ТЕУ у хворих з ФП, усіх пацієнтів, яким проведена ЧСЕхоКГ, розділено на дві підгрупи. До І підгрупи увійшли 3 хворих з діагностованим тромбом у ВЛП, до ІІ – 24 пацієнта без тромбу (табл. 1). Виявлена достовірна різниця в показниках СШК, розміру ВЛП та його систолічній функції у хворих двох підгруп (р<0,001). Показано, що тромбоз ВЛП достовірно частіше виявлявся при зниженні СШК до 18,1 – 21,7 см/с, зменшенні ФВ ВЛШ до 28 – 33% та збільшенні площі ВЛП > 5 см2. Розмір ЛП – один із важливих ехокардіографічних предикторів тромбозу у хворих з ФП. Хворі статистично значуще не відрізнялись розміром ЛП, але у всіх пацієнтів із тромбозом і феноменом СЕК розмір ЛП був більше 4,3 см.

*Таблиця 1*

**Порівняльна клінічна і ехокардіографічна характеристика хворих з тромбом і без нього, яким проведено ЧСЕхоКГ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Характеристика хворих | Тромб у ВЛП (+), n=3 | Тромб у ВЛП (-), n=24 | P |
| Тривалість ФП, дні | 280±130,2 | 83,7±20,1 | <0,2 |
| ФП, що вперше виявлена, % | 33,3 | 58,3 | >0,2 |
| Серцева недостатність ІІ А ст., % | 66,7 | 29,1 | >0,2 |
| ТЕУ в анамнезі, % | 0 | 8,3 | <0,2 |
| Діаметр ЛП, см | 4,64±0,2 | 4,76±0,1 | >0,2 |
| Фракція викиду ЛШ, % | 58,84±5,97 | 56,7±1,75 | >0,2 |
| Феномен СЕК,% | 33,3 | 4,2 | >0,2 |
| Площа ВЛП, см2 | **5,2±0,24** | **3,6±0,07** | **<0,001** |
| Швидкість вигнання крові з ВЛП, см/с | **23,4±3,39** | **49,8±2,46** | **<0,001** |
| Фракція викиду ВЛП | **33,2±2,98** | **55,8±1,97** | **<0,001** |

Після повторного проведення ЧСЕхоКГ через 4 тижні адекватної АКТ варфарином 4 хворим з тромбозом ВЛП і феноменом СЕК діагностовано: у 2 хворих тромби залишилися без динаміки, а у інших 2 – тромб і феномен СЕК не візуалізували. Останнім проведена ЕІТ з відновленням синусового ритму. Пацієнтам з тромбами у ВЛП і атероматозом аорти призначений постійний прийом НАК. У 30 (85,7%) пацієнтів ознак тромбоутворення не виявлено. Усім цим хворим, незалежно від тривалості пароксизму та наявності клінічних факторів ризику ТЕУ, здійснено ранню (протягом 3-5 днів) КВ без ТЕУ на фоні терапії еноксапарином.

**Оцінка стану коагуляційного гемостазу у хворих з персистуючою формою ФП на фоні АКТ.** Під час обстеження 138 хворихз ФП до призначення АК середні показники системи гемостазу у пацієнтів І і ІІ групи були практично однаковими і достовірно не відрізнялися між собою та від нормативних значень (р>0,05). Активація системи згортання крові виявлена у 25 (18,1%) хворих: зниження АЧТЧ у 16 (11,6%), підвищення рівня РФМ у 10 (7,2%), D-димера у 3 (2,2%), ФГ у 1 (0,7%) пацієнта. Виснаження антикоагулянтної системи зареєстровано у 10 (7,2%) пацієнтів: зниження протеїну С у 5 (3,6%), АТ ІІІ у 3 (2,2%) і ВГ у 5 (3,6%) хворих. Найбільші зміни відмічалися у хворих з феноменом СЕК та тромбозом ВЛП.

Під дією АКТ у хворих І групи достовірно збільшились показники АЧТЧ, МНС, ВГ та анти Ха-активності (р<0,001) до і після КВ порівняно з вихідними даними і достовірно зменшився ПТІ (р<0,001) порівняно з даними до АКТ і КВ та після КВ. Також достовірно знизився рівень протеїну S (р<0,05) після КВ порівняно з даними до АКТ і КВ. У ІІ групі хворих на фоні прийому варфарину достовірно збільшились показники МНС, АЧТЧ, анти Ха-активності (р<0,001), ВГ (р<0,005) та зменшились рівні ПТІ (р<0,001), протеїну С і S, ТЧ (р<0,05) порівняно з вихідними даними. Значно зменшилися рівні РФМ і D-димера під дією еноксапарину і варфарину, а достовірно вони знизились після 2 місяців синусового ритму (р<0,005).

У групі хворих, які отримували еноксапарин показники МНС змінювались не суттєво (в середньому з 1,2±0,01 до 1,38±0,03). Але у 2 пацієнтів відмічалося підвищення МНС більше 2,0 (2,09 і 2,48) при незначному збільшенні АЧТЧ в 1,2-1,4 рази. У хворих ІІ групи під дією варфарину достовірно підвищився рівень МНС до 2,230,1 порівняно з початковим 1,20,02 (p<0,001). Протягом 2 місяців терапії варфарином 89% пацієнтів знаходились в терапевтичному режимі антикоагуляції. Епізоди підвищення МНС більше 3,0 зафіксовані у 16% пацієнтів.

На фоні АКТ АЧТЧ підвищився у хворих обох груп, але значніше його збільшення спостерігалося у хворих І групи. Показники АЧТЧ на фоні прийому еноксапарину зросли в середньому з 31,5± 0,3 до 41,7± 0,97 с. У більшої частини хворих (92%) вони підвищилися в 1,3–1,5 рази. У 4 (5,3%) пацієнтів АЧТЧ збільшився в 2 рази, а при значенні 90 с у 1 (1,3%) з них розвинулася незначна носова кровотеча. У хворих ІІ групи відмічалося зростання АЧТЧ з 31,9±0,42 до 39,4±1,4 с. У 3 (4,8%) пацієнтів цієї групи АЧТЧ збільшилося в 2 рази паралельно зі збільшенням МНС до 4,65-5,0 і розвитком 2 великих та 1малої кровотеч. У 1 (1,6%) хворого зафіксовано безсимптомне підвищення АЧТЧ до 90 с, що збільшилося майже в 3 рази порівняно з вихідним значенням при незначному підвищенні МНС (1,86). Цей факт вказує на необхідність обов’язкового контролю показника АЧТЧ при прийомі НАК, так як можлива генетична зміна ІХ фактора згортання крові і при цьому показник МНС малоінформативний [Баркаган З. С., 2001].

У хворих обох груп на фоні АКТ підвищилась активність блокування Ха фактора згортання крові, але значніше у пацієнтів І групи. Еноксапарин має найбільшу селективність до Ха фактора серед усіх НМГ і в дослідженні показано достовірне підвищення його впливу на Ха фактор з профілактичної (0,30,006) анти-Ха од/мл до терапевтичної дії (0,360,005) анти-Ха од/мл (р < 0,001).

Враховуючи можливий синдром „оглушення” міокарда ЛП і ВЛП при відновленні ритму з активацією при цьому системи згортання крові, проведено аналіз показників системи гемостазу в 1-й день після КВ порівняно з такими за день до відновлення ритму. При цьому підвищення активації згортання крові після КВ відмічалася у 16 (11,6%) хворих. Більше всього зміни зареєстровані при зменшенні у 6 (4,3%) хворих АЧТЧ в 1,2-1,6 рази, у 8 (5,8%) – ВГ з 5-7 до 2-3 с, підвищення рівня РФМ у 7 (5,1%) пацієнтів з (4,1±0,5)×10-2  до (10,1±1,4)×10-2г/л, та у 3 (2,2%) пацієнтів D-димера з 323,3±90,6 до 1283,3±216,7 нг/мл. Значний рівень активації відмічався у 3 пацієнтів ІІ групи, що перенесли ГПМК після КВ: зниження МНС з 1,23 до 1,0 в 1 випадку, підвищення рівня РФМ у 3 хворих майже в 3 рази (з 4,75×10-2  до 12,3×10-2 г/л) та рівня D-димера у 2 осіб до 950 проти 373 нг/мл. Отже, після відновлення ритму ТЕУ виникли у 3 (2,2%) пацієнтів, а претромботичний стан виявлений ще у 13 (9,4%) хворих. Тому проведення АКТ після КВ є обов’язковим, незалежно від відсутності тромбів до КВ.

Для визначення найбільш важливих показників активації системи гемостазу у хворих з ФП, пацієнтів обох груп було розподілено на дві підгрупи: з будь-якими ознаками тромбоутворення і без них. До І підгрупи ввійшли 9 хворих: з феноменом СЕК і тромбами у ВЛП, атероматозом аорти та з ТЕУ після КВ. Необхідно відмітити, що при достовірній різниці в підгрупах, середні значення показників ФГ, ТЧ, ВГ, протеїнів С і S та кількості тромбоцитів були в межах норми. Тільки значення РФМ і D-димера достовірно відрізнялися у хворих двох підгруп і були значно вищі норми у пацієнтів з наявністю ознак тромбоутворення (табл. 2). Отже, найбільш інформативними показниками для визначення предикторів тромбоутворення у хворих з ФП є позитивні маркери тромбінемії: РФМ і D-димер.

При використанні НМГ антикоагулянтний ефект виявився більш прогнозованим і при цьому не відмічалося його варіабельності на введення фіксованих доз препарату. Час, необхідний для створення адекватної антикоагуляції при введенні еноксапарину склав 1,87±0,65 доби. У пацієнтів ІІ групи період, необхідний для досягнення цільового рівня МНС склав 7,85±0,71 доби. У 3 (4,8 %) хворих ІІ групи відмічалися практично незмінні показники МНС протягом 5–7 діб з послідуючим різким підвищенням МНС до 3,5–4,5. Також зареєстровано МНС   
3,0–4,5 у 3 (4,8 %) хворих при дозі варфарину 1,5–3 мг/добу і 4 (6,5 %) випадки незначного збільшення МНС до 1,8-2,0 на 9 мг варфарину.

*Таблиця 2*

**Показники системи гемостазу та загального аналізу крові у хворих з ознаками тромбоутворення і без них**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Величина показника (М±м) | | P1, 2 |
| Ознаки тромбоутворення (+), n=9 (1) | Ознаки тромбоутворення  (-), n=129 (2) |
| МНС (ум. Од.) | 1,170,06 | 1,20,01 | >0,2 |
| ПТІ (%) | 88,32,9 | 86,80,8 | >0,2 |
| АЧТЧ (с) | 30,80,4 | 31,70,3 | <0,1 |
| Фібриноген (мг%) | 372,223,3 | 284,24,1 | <0,001 |
| Тромбіновий час (%) | 109,1 1,7 | 102,80,6 | <0,001 |
| Вільний гепарин (с) | 2,40,2 | 3,20,05 | <0,001 |
| Антитромбін-ІІІ (%) | 92,46,0 | 100,41,4 | <0,2 |
| Протеїн С (НС, ум. од.) | 0,810,06 | 0,980,02 | <0,01 |
| Протеїн S (%) | 83,15,8 | 100,61,6 | <0,005 |
| Розчинний фібрин (10-2 г/л) | **9,81,8** | **3,60,1** | **<0,001** |
| D-димер (нг/мл) | **922,2179**,1 | **182,412,3** | **<0,001** |
| Гемоглобін (г/л) | 138,44,1 | 146,31,3 | <0,1 |
| Еритроцити (1012/л) | 4,70,12 | 4,80,05 | >0,2 |
| Тромбоцити (109/л) | 180,716,9 | 219,14,8 | <0,05 |

За допомогою визначення стану системи гемостазу 76 хворих, які приймали еноксапарин, у 70 (92,1%) вдалося провести ранню КВ протягом 3-7 днів. А з 69 пацієнтів цієї групи з відновленим синусовим ритмом у 63 (91,3%) проведена рання відміна АК протягом 3-7 днів після КВ. ТЕУ у хворих з короткотривалою АКТ не відмічалося протягом 2 місяців спостереження.

**Безпека ранньої відміни АКТ після відновлення ритму у хворих з персистуючою формою ФП під контролем ТТЕхоКГ.** Одним із діагностичних критеріїв механічної дисфункції ЛП є зменшення швидкості хвилі А трансмітрального кровотоку менше 50 см/с [Liang-Miin Т., 2000]. Отже, знаючи ШТМК, можна оцінити стан МФЛП та зменшити тривалість АКТ після КВ без ризику розвитку ТЕУ. У дослідження включено 134 хворих (середній вік – 54,9±0,8 року) з персистуючою формою ФП-ТП, яким проводилось відновлення ритму одним із зазначених трьох способів: у 58 (43,3%) хворих – електроімпульсна терапія (ЕІТ), у 50 (37,3%) – медикаментозне відновлення ритму, а при ТП 26 (19,4%) пацієнтам проведено черезстравохідну електрокардіостимуляцію (ЧСЕКС). Синусовий ритм відновлено 131 (94,9%) пацієнту: 69 хворим І групи, яким проводили короткотривалу АКТ еноксапарином до відновлення МФЛП після КВ та 62 – ІІ групи, які приймали варфарин протягом 4 тижнів незалежно від показників МФЛП.

У більшої частини хворих МФЛП відновилась уже через 3 дні після КВ – у 81 (61,8%) пацієнта (у 57 – І-ї групи і у 24 – ІІ-ї група), через 7 днів – ще у 19 (14,5%) (у 6 і 13 відповідно), а через 2 місяці відновленого ритму – ще у 15 (11,5%) (у 4 і 11 відповідно). Отже, протягом 2 місяців спостереження МФЛП відновилась у 87,8% хворих, у 6,1% залишилась дисфункція ЛП, а ще у 6,1% – рецидивувала ФП.

Тривалість ФП є значущим прогностичним критерієм відновлення функції ЛП [Кушаковский М. С, 1995; Sparks P., 2000]. Хворі з відновленням МФЛП протягом 3 днів після КВ, достовірно відрізнялися тривалістю епізоду ФП від інших: ФП у них у середньому тривала до 1 місяця, тоді як у хворих з відновленням цього показника протягом 2 місяців – 3,5 місяці. Загалом виявлено тенденцію до відновлення МФЛП протягом перших 7 днів у основної групи хворих (81%) з ФП до 6 місяців, тоді як у хворих з ФП більше 6 місяців відновлення МФЛП відбулося переважно протягом 2 місяців після КВ, а у 44,5% із них протягом всього періоду спостереження МФЛП не нормалізувалася взагалі (табл. 3).

Достовірно відрізнялося відновлення МФЛП залежно від величини ЛП. При ЛП менше 4,0 см МФЛП відновилась у 100% хворих протягом 7 днів після КВ, з них у 16 (88,9%) функція нормалізувалася уже на 3 день, тоді як у переважної більшості пацієнтів (66,7%) з відновленням МФЛП через 2 місяці розмір ЛП був більше 4,5 см. У хворих з ЛП менше 4,0 см відзначено достовірно меншу тривалість ФП, ніж у пацієнтів з ЛП більше 4,5 см (15,6±3,7 і 65,6±11,4 днів, р<0,001).

*Таблиця 3*

**Відновлення механічної функції лівого передсердя при різній тривалості епізоду ФП**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тривалість ФП | 3 дні після КВ (1) | 7 днів після КВ (2) | 2 місяці після КВ  (3) | P1, 2 | P1, 3 | P2, 3 |
| До 7 днів, n=26, % | 76,9 | 11,5 | 7,7 | <0,001 | <0,001 | >0,2 |
| 8 днів – 1 місяць, n=42, % | 78,6 | 14,3 | 2,4 | <0,001 | <0,001 | <0,005 |
| 1-3 місяці, n=40, % | 52,5 | 20,0 | 15,0 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| 3-6 місяців, n=13, % | 53,8 | 15,4 | 15,4 | <0,05 | <0,05 | >0,2 |
| 6-12 місяців, n=9, % | 22,2 | 0 | 33,3 | <0,2 | >0,2 | <0,1 |
| Більше 12 місяців, n =1, % | 0 | 0 | 100 | нд | нд | нд |

Порівнюючи темпи відновлення МФЛП при різних способах конверсії ФП-ТП, виявлено, що найшвидше і майже у 100% хворих цей процес відбувався після ЧСЕКС, тоді як після ЕІТ відновлення проходило найповільніше. Після медикаментозної КВ МФЛП відновилася швидше, ніж після ЕІТ (рис. 2). Швидке відновлення МФЛП після ЧСЕКС ймовірно пов’язане з меншою тривалістю ТП, ніж ФП до ЕІТ (46,4±13,9 і 90,2±13,2 днів, р<0,001). При ТП відзначаються більш ритмічні та координовані скорочення міофібрил ЛП, а при ФП ці скорочення хаотичніші і частіші, що призводить до більш швидшого „виснаження” міофібрил та збільшення розміру ЛП (4,42±0,1 при ТП та 4,6±0,06 см при ФП, р<0,001).



Рис. 2. Темпи відновлення механічної функції лівого передсердя при різних способах кардіоверсії

МФЛП відновилась в межах 7 днів у 100% хворих за наявності щонайменше однієї з чотирьох умов: тривалість пароксизму ФП менше 1 тижня, розмір ЛП менше 4,0 см, відсутність вираженої серцево-судинної патології та факторів ризику ТЕУ. При поєднанні всіх чотирьох перелічених ознак МФЛП нормалізувалась у 100% пацієнтів уже через 3 дні. Навпаки, у осіб з ФП тривалістю більше 1 місяця на фоні органічної патології міокарда та вираженої супутньої патології і при розмірі ЛП більше 4,5 см через 7 днів після усунення аритмії його механічна функція відновилась менше ніж в половині випадків.

Визначення ШТМК для оцінки відновлення МФЛП дало змогу відмінити АКТ протягом 3-7 днів після КВ у 91,3% хворих І групи, а тривалої АКТ потребували тільки 8,7% хворих, які ще до відновлення ритму увійшли в групу надзвичайно високого ризику ТЕУ. Всі хворі з ранньою відміною АКТ після КВ не мали ТЕУ.

**Ефективність та ускладнення АКТ прямими і непрямими АК у хворих з персистуючою формою ФП.** На фоні проведеної АКТ еноксапарином і варфарином зареєстровано 3 (2,17%) ТЕУ і 10 (7,2%) геморагічних ускладнень. Усі епізоди тромбоемболій відбулися у хворих ІІ групи, які приймали варфарин (рис. 3). Ці ускладнення зафіксовані у вигляді ГПМК: у 2 випадках – ішемічний інсульт, а в 1 – ТІА. ТЕУ виникли у 2 хворих протягом першої доби, а в однієї пацієнтки – на 3 добу після медикаментозного відновлення ритму. КВ у цих хворих відбулася в перші дні призначення варфарину, коли ще не було досягнуто цільових значень МНС і показники його становили 1,23; 1,35; 1,67, що, можливо, і сприяло розвитку ТЕУ.



Рис. 3. Результати АКТ у хворих з персистуючою формою ФП

Геморагічні ускладнення є основною причиною обмеження використання АКТ. У нашій роботі за час спостереження смертельних кровотеч і внутрішньочерепних крововиливів не було. У хворих І групи тільки у 1 (1,3%) відмічена незначна носова кровотеча. У пацієнтів ІІ групи зафіксовано 9 (14,5%) геморагічних ускладнень, що виникали як під час підбору доз препарату на початку терапії варфарином (44,4%), так і протягом подальшого лікування (55,6%). Чіткого зв’язку геморагій з підвищенням рівня антикоагуляції не виявлено. Усі 4 великі кровотечі (гематурія, 1 легенева і 2 носові кровотечі) виникли на фоні терапевтичного діапазону антикоагуляції. Малі геморагії (носова кровотеча, субкон’юнктивальний крововилив, гематурія і 2 кровотечі з ясен) приблизно з однаковою частотою мали місце на фоні терапевтичних і підвищених значень МНС.

Отже, у своїй роботі ми довели доцільність використання НМГ для профілактики ТЕУ при відновленні синусового ритму у хворих з ФП. Призначення ж еноксапарину і його доза залежали від належності хворих до груп ризику виникнення ТЕУ. За результатами проведеного дослідження нам вдалося уточнити існуючу класифікацію груп ризику [ACC/AHA/ESC, 2006], що враховує тільки клінічні фактори, доповнивши її даними обстеження системи гемостазу, ТТЕхоКГ, ЧСЕхоКГ і МСКТС і виділити ще одну групу – надзвичайно високого ризику (табл. 4). Хворі, які відносяться до останньої групи потребують обов’язкового призначення НАК протягом 4 тижнів і більше під контролем МНС та повторних ЧСЕхоКГ до та після КВ. Пацієнтам інших груп ризику (низького, середнього і високого) можливе проведення короткого курсу АКТ еноксапарином при відновленні ритму.

*Таблиця 4*

**Класифікація груп ризику розвитку ТЕУ у хворих з ФП**

|  |  |
| --- | --- |
| Група ризику ТЕУ | Фактори ризику |
|
| Низького | Без факторів ризику |
| Середнього | Будь-які клінічні фактори низького або один середнього ризику,  ↑ РФМ і D-димера в 1,3-1,5 рази |
| Високого | Будь-який фактор високого або більш ніж один середнього ризику,  розмір ЛП> 4,5 см, феномен СЕК І-ІІ ст., ↑ РФМ і D-димера в 2 рази |
| Надзвичайно високого | Тромб ВЛП і ЛП, феномен СЕК ІІІ-ІV ст., атеросклеротичні бляшки дуги аорти > 4 мм, СШК ВЛП < 25 см/с, ФВ ВЛП< 30 %,  ↑ РФМ і D-димера > 2,5 раз |

З урахуванням факторів ризику хворі І групи були розподілені на групи: 13 (17,1%) – низького, 50 (65,8%) – середнього , 8 (10,5%) – високого і 5 (6,6%) – надзвичайно високого ризику виникнення ТЕУ. Нами запропонована оригінальна схема призначення еноксапарину хворим з персистуючою формою ФП, згідно якої і проводилась АКТ хворим І групи (табл. 5).

*Таблиця 5*

**Схема призначення еноксапарину при відновленні ритму у хворих з ФП**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група ризику ТЕУ | Доза препарату | Тривалість терапії |
| Низького | 0,5 мг/кг ваги тіла на добу | Не менше 3 діб до і після кардіоверсії |
| Середнього | 0,5 мг/кг ваги тіла двічі на добу | Не менше 5-7 діб до і після кардіоверсії |
| Високого | 1мг/кг ваги тіла двічі на добу | Не менше 5-7 діб до і після кардіоверсії |

Різниця в тривалості АКТ еноксапарином і варфарином у хворих нашого дослідження становила 45 діб, при цьому стаціонарний період лікування хворих ІІ групи був більшим на 10-13 діб (табл. 6). Під час терапії варфарином регулярно проводився контроль МНС, а профілактичні дози НМГ не потребували лабораторного контролю, що дозволило проводити цю профілактику до КВ у 2 (2,6 %) випадках амбулаторно. Тривалість АКТ варфарином до відновлення ритму перевищила таку при еноксапарині на 20 діб, що тим самим збільшило тривалість епізоду ФП у хворих ІІ групи та негативно вплинуло як на відновлення МФЛП після КВ, так і на утримання синусового ритму. Все вищесказане надає перевагу використанню НМГ і робить його більш доступним і економним, незважаючи на вищу ціну цих препаратів.

Отримані дані можна використовувати у хворих, аналогічних тим, які були включені в дослідження.

*Таблиця 6*

**Тривалість антикоагулянтної терапії у хворих з персистуючою формою ФП**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Тривалість АКТ | Еноксапарин,  n=76 (1) | Варфарин,  n=62 (2) | P1, 2 |
| До кардіоверсії, дні | 4,2±0,3 | 24,2±2,5 | <0,0001 |
| Після кардіоверсії, дні | 3,5±0,2 | 28,2±1,4 | <0,0001 |
| Стаціонарний період, дні | 7,6±0,2 | 20,1±2,2 | <0,0001 |
| Всього, дні | 7,7±0,3 | 52,4±1,8 | <0,0001 |

**ВИСНОВКИ**

Дисертаційна робота являє нове рішення актуальної задачі кардіології – використання низькомолекулярних гепаринів при відновленні ритму у хворих з ФП для профілактики ТЕУ з метою скорочення термінів проведення антикоагулянтної терапії.

1. На підставі ретроспективного дослідження встановлено: частота тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП склала 5,75% (при пароксизмальній формі – 3,77%, персистуючій – 4,15%, постійній – 11,78%), що вказує на необхідність призначення антитромботичної терапії хворим з усіма формами ФП з обов’язковим урахуванням групи ризику розвитку ТЕУ.
2. При дослідженні системи гемостазу у хворих з персистуючою формою ФП стан гіперкоагуляції виявлено у 25 (18,1%) хворих до призначення антикоагулянтів та у 16 (11,6%) пацієнтів після відновлення ритму, не дивлячись на проведену гіпокоагуляційну терапію до кардіоверсії, що вказує на потребу обов’язкової антикоагулянтної терапії після відновлення ритму, незалежно від відсутності ознак тромбоутворення до кардіоверсії.
3. Найбільш інформативними коагулогічними маркерами тромбоутворення виявилися: розчинний фібрин-мономер та D-димер.
4. Використання мультиспіральної комп’ютерної томографії серця для діагностики тромбозу вушка лівого передсердя може бути альтернативою черезстравохідній ехокардіографії і дозволяє вирішити питання про проведення ранньої кардіоверсії.
5. Ранню безпечну відміну антикоагулянтної терапії після успішної кардіоверсії можна проводити після відновлення механічної функції лівого передсердя, надійним діагностичним критерієм якої є нормалізація швидкості трансмітрального кровотоку за даними трансторакальної ехокардіографії.
6. Доведена можливість та доцільність використання низькомолекулярних гепаринів при відновленні синусового ритму у хворих з персистуючою формою ФП. Еноксапарин порівняно з варфарином у повсякденній практиці виявився більш ефективним для профілактики тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ 0% при еноксапарині проти 4,8% при варфарині) та безпечнішим (геморагічних ускладнень 1,3% порівняно з 14,5% відповідно).
7. Використання еноксапарину дозволило зменшити термін проведення антикоагулянтної терапії з 52,4±1,8 до 7,7±0,3 діб, тривалість епізоду ФП на 20 діб та перебування хворого в стаціонарі з 20,1±2,2 до 7,6±0,2 діб.

**Практичні рекомендації**

1. При відновленні ритму у хворих з персистуючою формою ФП рекомендовано призначати низькомолекулярні гепарини залежно від групи ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень.
2. Динамічний контроль показників тромбінемії: розчинного фібрин-мономера і D-димера дозволяє індивідуалізувати вид і терміни антикоагулянтної терапії у хворих з ФП.
3. Ранню кардіоверсію можливо проводити після виключення наявності тромбу у вушку лівого передсердя за допомогою мультиспіральної комп’ютерної томографії серця.
4. Після відновлення синусового ритму антикоагулянтну терапію можна відміняти при досягненні швидкості трансмітрального кровотоку значення 50 см/с і більше.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Сичов О. С. Стан коагуляційного гемостазу та антикоагулянтна активність крові у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь при відновленні ритму / О. С. Сичов, М. З. Чередниченко, О. І. Фролов, Н. В. Пелех // Кровообіг та гемостаз. – № 1. – 2007. – С. 60-66. *(Дисертантом проведено обстеження і лікування хворих, статистична обробка матеріалу, формулювання висновків роботи, написання та підготовка статті до друку).*
2. Чередниченко М. З. Діагностика тромбозу вушка лівого передсердя у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь: черезстравохідна ехокардіографія і мультиспіральна комп’ютерна томографія / М. З. Чередниченко, О. С. Сичов, О. І. Фролов, Н. В. Пелех, С. В. Федьків, М. Р. Ікоркін // Український кардіологічний журнал. – № 6. – 2007. – С. 59-66. *(Автор брав участь у обстеженні хворих, провів статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*
3. Чередниченко М.З. Використання низькомолекулярних гепаринів і непрямих антикоагулянтів при відновленні ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь: ефективність і безпека / М. З. Чередниченко, О. С. Сичов, О. І. Фролов, Н. В. Пелех, Г. В. Пономарьова // Кровообіг та гемостаз. – № 4. – 2007. – С. 73-80. *(Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*
4. Чередниченко М. З. Безпека ранньої відміни антикоагулянтної терапії після відновлення ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь під контролем трансторакальної ехокардіографії / М. З. Чередниченко, О. С. Сичов, О. І. Фролов, Н. В. Пелех // Кровообіг та гемостаз. – № 1. – 2008. – С. 31-38. *(Автор брав участь у обстеженні хворих, провів статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*
5. Чередниченко М. З. Частота розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих з різними формами фібриляції передсердь неклапанного генезу та застосування антитромботичних препаратів (ретроспективне дослідження) / М. З. Чередниченко, О. С. Сичов, О. І. Фролов, Л. О. Шабільянова // Український кардіологічний журнал. – № 2. – 2008. – С. 30-36. *(Автор особисто провів аналіз історій хвороб пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, взяв участь у написанні та підготовці статті до друку).*
6. Чередниченко М. З. Низькомолекулярні гепарини при відновленні ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь / М. З. Чередниченко // Нове в гематології та трансфузіології. – К., 2007. – Випуск 7. – С. 157-162.
7. Патент України № 32481. Спосіб проведення антикоагулянтної терапії після відновлення синусового ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь / Сичов О. С., Чередниченко М. З., Фролов О. І., Гетьман Т. В. // Заявка № u 2008 03009 від 11.03.2008; опубл. 12.05.2008, Бюл. № 9. *(Дисертантом проведено обстеження і лікування хворих, статистична обробка матеріалу, формулювання висновків роботи).*
8. Патент України № 32488. Спосіб відновлення синусового ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь / Сичов О. С., Чередниченко М. З., Фролов О. І., Федьків С. В. // Заявка № u 2008 03435 від 18.03.2008; опубл. 12.05.2008, Бюл. № 9. *(Дисертантом проведено обстеження і лікування хворих, статистична обробка матеріалу, формулювання висновків роботи).*
9. Чередниченко М. З. Вивчення стану коагуляційного гемостазу у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь / М. З. Чередниченко // ІV міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів та молодих вчених (81-й щорічний науковий форум), 2007 р.: Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених „Хист”, матеріали Конференції. – Чернівці, 2007. – № 9. – С.134-135.
10. Чередниченко М. З Состояние антикоагулянтной системы крови у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий / М. З. Чередниченко // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии: VI съезд гематологов и трансфузиологов республики Беларусь, 24-25 мая 2007 г.: сборник научных трудов к 75-летию гематологической и трансфузиологической службы республики Беларусь. – Минск, 2007. – С. 125-126.
11. Чередниченко М. З. Частота тромбоемболічних ускладнень у хворих з різними формами фібриляції передсердь / М. З. Чередниченко, О. С. Сичов, Л. О. Шабільянова // VIII національний конгрес кардіологів України 20-22 вересня 2007 р.: Український кардіологічний журнал, матеріали Конгресу. – К., 2007. – .№ 5. – С. 190. *(Автор особисто здійснив аналіз історій хвороб пацієнтів, взяв участь у написанні та підготовці тез до друку).*
12. Чередниченко М.З. Використання низькомолекулярних гепаринів при відновленні синусового ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь / М. З. Чередниченко, О. І. Фролов, Н. В. Пелех // Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень. Можливості інтервенційних втручань: Об’єднаний пленум правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України в рамках виконання Державної програми запобігання та лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань на 2006-2010 роки, 19-20 вересня 2006 р.: матеріали Пленуму, Київ. – 2006. – С. 133-134. *(Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, написання тез).*
13. Чередниченко М. З. Мультиспиральная компьютерная томография сердца для диагностики тромбоза у больных с фибрилляцией предсердий / М. З Чередниченко, О. С Сычев, А. И. Фролов // Второй Всероссийский съезд аритмологов 14-16 июня 2007 г.: Анналы аритмологии, материалы съезда. – М., 2007. – № 3 (приложение). – С. 168. . *(Автор особисто провів обстеження пацієнтів, взяв участь у написанні тез).*
14. Чередниченко М. З. Різні стратегії відновлення синусового ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь / М. З. Чередниченко, О. С. Сичов, О. І. Фролов, Н. В. Пелех // VIII національний конгрес кардіологів України 20-22 вересня 2007 р.: Український кардіологічний журнал, матеріали Конгресу. – К., 2007. – .№ 5. – С. 190. *(Автор особисто провів обстеження пацієнтів, взяв участь у написанні та підготовці тез до друку).*
15. Сычев О. С. Антитромботическая терапия в лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий при применении низкомолекулярных гепаринов / О. С. Сычев, Н. В. Пелех, М. З. Чередниченко, В. М. Педько // VII Международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца „КАРДИОСТИМ”, 2006 г.: Вестник аритмологии, материалы конгресса. – С. - П., 2006. – Приложение А.– С. 30. *(Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, написання тез).*
16. Сычев О. С. Применение низкомолекулярных гепаринов в качестве антитромботической терапии для лечения персистирующей формы фибрилляции предсердий / О. С. Сычев, Н. В. Пелех, М. З. Чередниченко, В. М. Педько // Первый Всероссийский съезд аритмологов 16-18 июня 2005 г.: Анналы аритмологии, материалы съезда. – М., 2006. – №2 (приложение). – 2005. – С. 131. *(Автор особисто провів обстеження пацієнтів, взяв участь у написанні та підготовці тез до друку).*
17. Чередниченко М.З. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь / М. З. Чередниченко, О. С. Сичов, О. І. Фролов, Н. В. Пелех // ІХ з’їзд ВУЛТ, 10-12 травня 2007 р.: Українські медичні вісті, тези доповідей. – К., 2007. – С. 143. *(Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, написання тез).*
18. Frolov A. I. Use of low molecular weight heparins for prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with persistent atrial fibrillation / A. I. Frolov, O. S. Sychov, M. Z. Cherednichenko // 21st  Century Pharmaceutical Production and Health Care Research & Delivery in the CIS: International Scientific Symposium, May 28, 2008: materials of the Symposium. – Washington, 2008. – S. 42-43. *(Дисертантом проведено обстеження і лікування хворих, статистична обробка матеріалу, формулювання висновків роботи).*

**АНОТАЦІЯ**

**Чередниченко М. З. Антитромботична терапія низькомолекулярними гепаринами при відновленні ритму у хворих з фібриляцією передсердь.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Національний науковий центр „Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” АМН України, Київ, 2008.

В роботі вирішена актуальна задача – обґрунтування вибору антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами при відновленні ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь, доведена ефективність і доцільність застосування еноксапарину у даної категорії пацієнтів та встановлена можливість скорочення тривалості терапії. Виявлено, що 5,75% пацієнтів з фібриляцією передсердь мають тромбоемболічні ускладнення в анамнезі та встановлено недостатнє використання ними антикоагулянтів. На фоні застосування еноксапарину доведена можливість проведення ранньої кардіоверсії після виключення тромбозу і предикторів тромбоутворення у вушку лівого передсердя за допомогою не тільки черезстравохідної ехокардіографії, а й мультиспіральної комп’ютерної томографії серця. При досягненні швидкості трансмітрального кровотоку значення 50 см/с і більше у хворих з відновленним синусовим ритмом встановлена можливість дострокової відміни антикоагулянтної терапії. Під контролем системи згортання крові доведена безпечна короткочасна терапія еноксапарином протягом 3-7 днів до і після кардіоверсії з урахуванням групи ризику виникнення тромбоемболій. Найбільш інформативними показниками тромбоутворення виявилися: розчинний фібрин-мономер і D-димер. Підтверджено більш прогнозований і стабільний антикоагулянтний ефект еноксапарину порівняно з варфарином, його більшу ефективність у профілактиці тромбоемболічних ускладнень (0% при еноксапарині проти 4,8% при варфарині) та безпеку (геморагічних ускладнень 1,3% проти 14,5% відповідно).

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення, еноксапарин, варфарин.

**АННОТАЦИЯ**

**Чередниченко М. З. Антитромботическая терапия низкомолекулярными гепаринами при восстановлении ритма у больных с фибрилляцией предсердий.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Национальный научный центр „Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеска” АМН Украины, Киев, 2008.

В работе решена актуальная задача – обоснование выбора антикоагулянтной терапии при восстановлении ритма у больных с фибрилляцией предсердий и доказана эффективность и целесообразность применения низкомолекулярного гепарина – эноксапарина у данной категории пацентов, а также установлена возможность сокращения длительности этой терапии. В ходе ретроспективного исследования выявлено, что 5,75% больных с фибрилляцией предсердий имеют тромбоэмболические осложнения в анамнезе и установлено недостаточное использование антикоагулянтных препаратов, особенно в группе высокого риска возникновения инсульта. В проспективное исследование включено 138 больных с персистирующей формой фибрилляции-трепетания предсердий неклапанного генеза в воздасте от 30 до 75 лет (средний возраст – 55,1±0,8) на фоне ИБС, артериальной гипертензии и миокардиофиброза. В зависимости от использования антикоагулянтов были сформированы 2 группы: І-ая – 76 больных, которые получали эноксапарин, ІІ-ая – 62 пациента, принимавшие варфарин. При использовании эноксапарина удалось сократить длительность терапии до 7,7±0,3 дня против 52,4±1,8 при варфарине. Доказана возможность проведения раннего восстановления ритма после исключения тромбоза и предикторов тромбообразования в ушке левого предсердия при помощи не только чреспищеводной эхокардиографии но и мультиспиральной компьютерной томографии сердца. Под контролем восстановления механической функции левого предсердия после кардиоверсии (увеличение скорости трансмитрального кровотока до 50 см/с и больше) установлена возможность досрочной отмены антикоагулянтной терапии. У 91,3% больных I-ой группы эноксапарин отменили в течении 3-7 дней после восстановления ритма, а проведение длительной терапии необходимо было только 8,7% пациентам, которые еще до кардиоверсии вошли в группу очень высокого риска тромбоэмболий, требующей назначения варфарина. Установлено, что скорость восстановления механической функции левого предсердия зависит от его размера, длительности последнего эпизода фибрилляции предсердий, наличия органического поражения сердца и сопутствующей патологии. Доказана безопасноть кратковременной терапии эноксапарином до и после кардиоверсии под контролем свёртывающей системы крови с учётом группы риска возникновения инсульта. Выявлены наиболее информативные показатели тромбообразования: растворимый фибрин-мономер и D-димер, уровни которых повышались до (9,81,8)10-2 г/л и 922,2179,1 нг/мл соответствено у больных с повышеным риском тромбоэмболий. В ходе исследования подтверждён более прогнозированный и стабильный антикоагулянтный эффект эноксапарина, который достигался уже на 1,87±0,65 суток. Время, необходимое для получения адекватной антикоагуляции на фоне приёма варфарина, составило 7,85±0,71 суток. Тромбоэмболических осложнений у больных I-ой группы не отмечалось, а у 1(1,3%) больного возникло незначительное носовое кровотечение, тогда как во II-ой группе у 4,8% пациентов зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения и у 14,5% больных возникли геморрагические осложнения. На фоне лечения варфарином у 5 (8,1%) пациенов повысился уровень трансаминаз крови в 2-6 раз с нормализацией только после отмены препарата.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, эноксапарин, варфарин.

**ANNOTATION**

**Cherednichenko M. Z.**  **Antithrombotic therapy of low-molecular heparins at renewal of rhythm at patients with atrial fibrillation.** – Manuscript.

Dissertation for obtaining of scientific degree of candidate of Medical Sciences on speciality 14.01.11 – Cardiology. – National Scientific Centre “Cardiology Institute named after M.D. Strazhesko”, MSA of Ukraine, Kyiv, 2008.

The task of current importance has been accomplished in this work – basing the choice of anticoagulation therapy of low-molecular heparins at renewal of rhythm at patients with persistent atrial fibrillation; the efficiency and expedience of application of enoxaparin at this category of patients were proved and the possibility of reduction of duration of this therapy was established. It was discovered that 5,75% patients with atrial fibrillation have thromboembolic complications in anamnesis and it was established that the use of anticoagulants by them was insufficient. By an application of enoxaparin the possibility of conduction of early cardioversion after the exception of thrombosis in left atrial auricle with help of not only transesophageal echocardiography but also multispiral computer tomography of heart was proved. At achievement of speed of the transmitral blood flow rate of value 50 sm/s and more at patients with a renewal sine rhythm the possibility of ahead of schedule abolition of anticoagulating therapy was established. Under the control the system of hemostasis the safe brief therapy of enoxaparin during 3-7 days before and after cardioversions taking into account the group of risk of origin of thromboembolism was proved. The most informing indexes of thrombosis were: soluble monomer of fibrin and D-dimer. It was confirmed the most predictable and stable anticoagulant effect of enoxaparin comparatively with warfarin, his greater efficiency in the prophylaxis of thromboembolic complications (0% at enoxaparin against 4,8% at warfarin) and safety (hemorragic complications 1,3% against 14,5% accordingly).

**Keywords:** atrial fibrillation, thromboembolic complications, enoxaparin, warfarin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АК – антикоагулянти

АКП – антикоагулянтні препарати

АКТ – антикоагулянтна терапія

ACC/AHA/ESC – Американський коледж кардіологів / Американська асоціація серця / Європейське товариство кардіологів

АТП – антитромботичні препарати

АТТ – антитромботична терапія

АТ ІІІ – антитромбін ІІІ

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВГ – вільний гепарин

ВЛП – вушко лівого передсердя

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ГХ – гіпертонічна хвороба

ЕІТ – електроімпульсна терапія

ІХС – ішемічна хвороба серця

КВ – кардіоверсія

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МІЧ – міжнародний індекс чутливості

МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення

МСКТС – мультиспіральна комп’ютерна томографія серця

МФЛП – механічна функція лівого передсердя

НАК – непрямі антикоагулянти

НМГ – низькомолекулярні гепарини

ПТІ – протромбіновий індекс

ПЧ – протромбіновий час

РФМ – розчинний фібрин- мономер

СЕК – спонтанне ехоконтрастування

СШК – середня швидкість кровотоку

ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення

ТП – тріпотіння передсердь

ТТЕхоКГ – трансторакальна ехокардіографія

ТЧ – тромбіновий час

ФВ – фракція викиду

ФГ – фібриноген

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ЧСЕКС – черезстравохідна електрокардіостимуляція

ЧСЕхоКГ – черезстравохідна ехокардіографія

ШТМК – швидкість трансмітрального кровотоку

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>