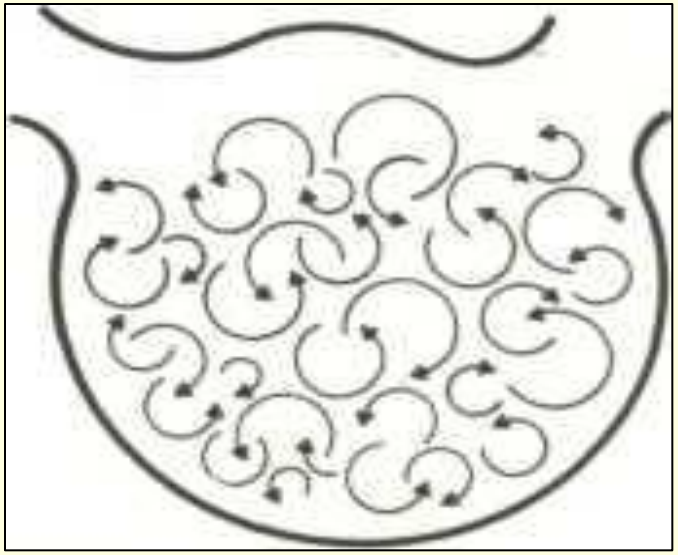
В. А. Шульман

- *Ведение больных с фибрилляцией предсердий (Рекомендации ESC 2010).*



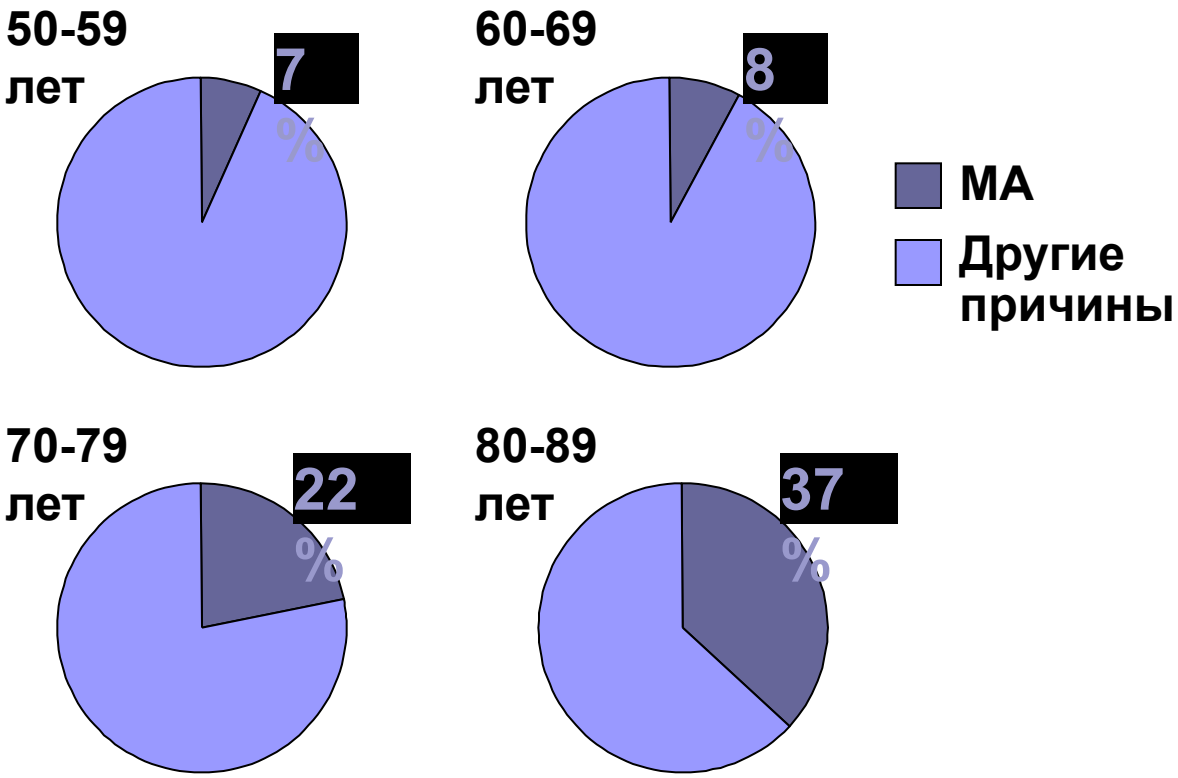
- 6 миллионов жителей Европы имеют фибрилляцию предсердий (ФП), но истинная распространенность ФП, по-видимому, в 2 раза больше, поскольку <u>в половине случаев ФП не диагностируется (латентная ФП).</u>
- Риск возникновения инсульта у больных с ФП возрастает в 5 раз.
- Смертность от ФП увеличивается вдвое, независимо от других предикторов смерти.
- До последнего времени в клинических исследованиях только антитромботическая терапия вызывала уменьшение смертности, связанной с ФП.

Распространенность фибрилляции предсердий в настоящем и будущем

Предполагаемое число взрослых людей с ФП с США – 1995 – 2050 гг.

Go AS, et al. *JAMA*. 2001; 285:2370-2375.

Процент инсультов, связанных с МА в общей когорте причин инсультов

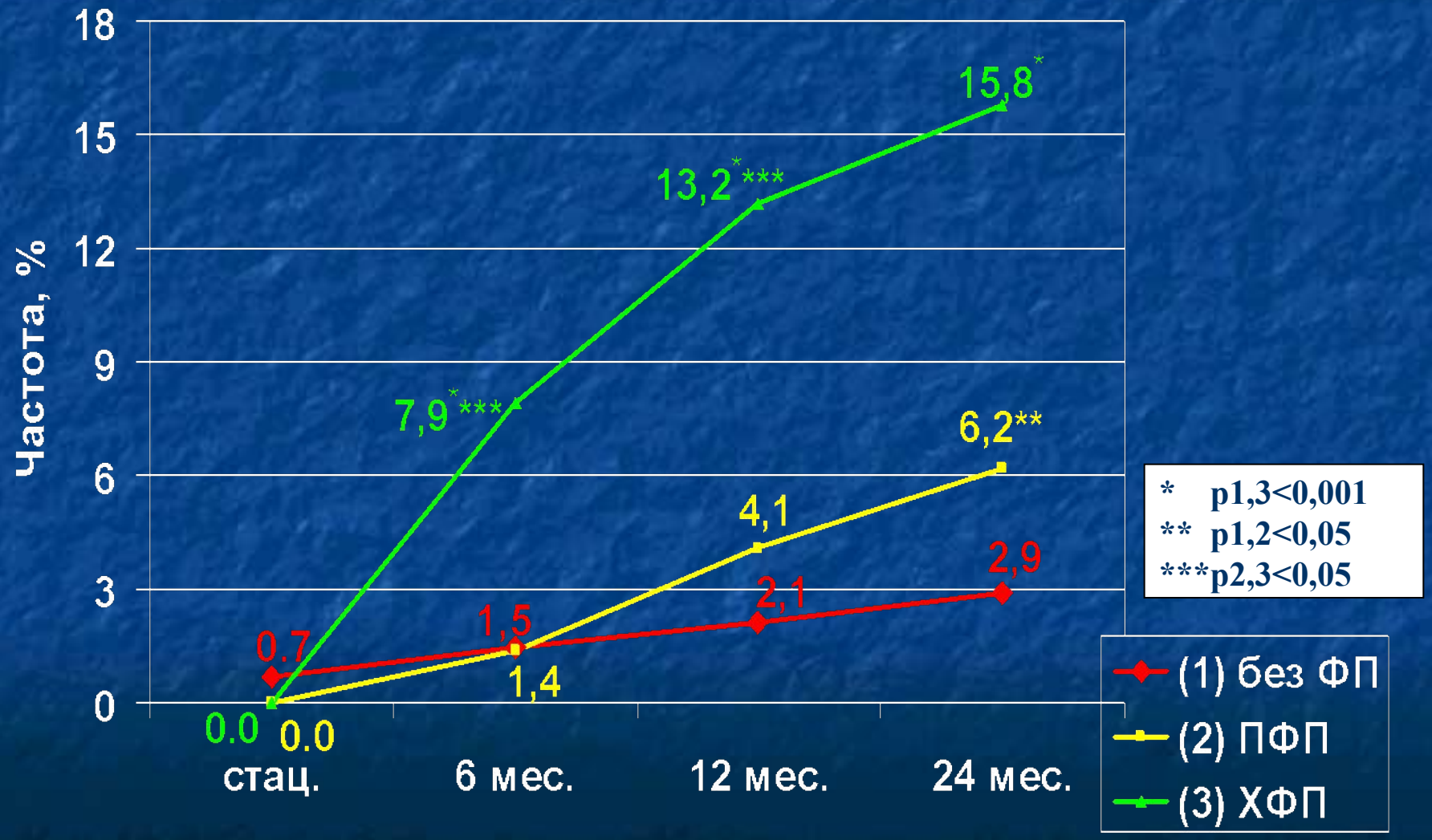


(The Framingham Study, 1987)

«Летальность при инсультах, связанных с МА в 3 раза выше (!),
чем других больных с таким же диагнозом, а сроки пребывания в стационаре гораздо продолжительнее»

Jorgensen HS., et al “The Copenhagen Stroke Study”, Stroke, 1996, v.27, p 1765

Частота церебральных инсультов у больных ИМ с ФП и без ФП в течение 24 месяцев



Типы фибрилляции предсердий (ФП) (ESC 2010)

- **1. Впервые выявленная ФП.**
- **2. Пароксизмальная ФП (синусовый ритм восстанавливается самостоятельно в течение 2-7 дней).**
- **3. Персистирующая ФП (длительность эпизода ФП > 7 дней, самостоятельно не восстанавливается).**
- **4. Длительно персистирующая ФП (длительность ФП ≥ 1 года и выбрана стратегия контроля ритма).**
- **5. Постоянная ФП (диагностируют в тех случаях, когда пациент и врач считают возможным сохранение аритмии).**

Индекс симптомов фибрилляции предсердий

Класс EHRA	Проявления
I	Симптомов нет.
II	Легкие симптомы; обычная жизнедеятельность не нарушена.
III	Выраженные симптомы; изменена повседневная активность.
IV	Инвалидизирующие симптомы; нормальная повседневная активность невозможна.

Тактика ведения пациентов с ФП

Факторы риска развития инсульта у больных неклапанной фибрилляцией предсердий ($CHADS_2$)

Критерии $CHADS_2$	Баллы
Предшествующий инсульт или ТИА	2
Возраст> 75 лет	1
Артериальная гипертония	1
Сахарный диабет	1
Сердечная недостаточность	1

Индекс CHA_2DS_2-VAS_c

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертония	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбэмболия в анамнезе	2
Заболевание сосудов	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9

Индекс CHA_2 DS_2-VAS_c и частота инсультов в 1 год

Индекс CHA DS -VAS	Частота инсультов .% в год
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

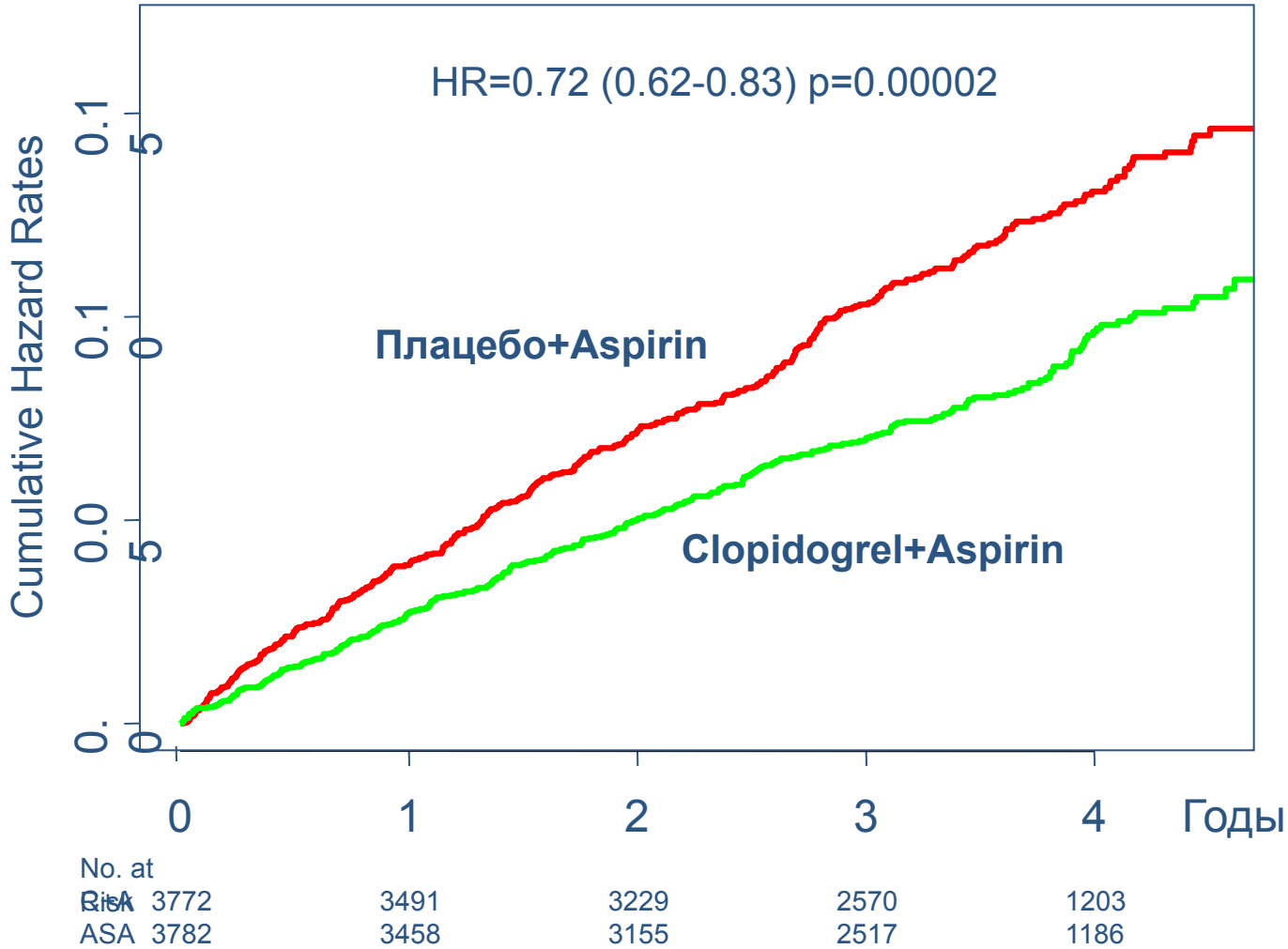
Индекс риска кровотечений HAS-BLED

Буква	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции почек или печени (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст > 65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
Максимум 9 баллов		

Рекомендации по антитромбоцитарной терапии фибрилляции предсердий с использованием шкалы CHA_2DS_2 - VAS_c

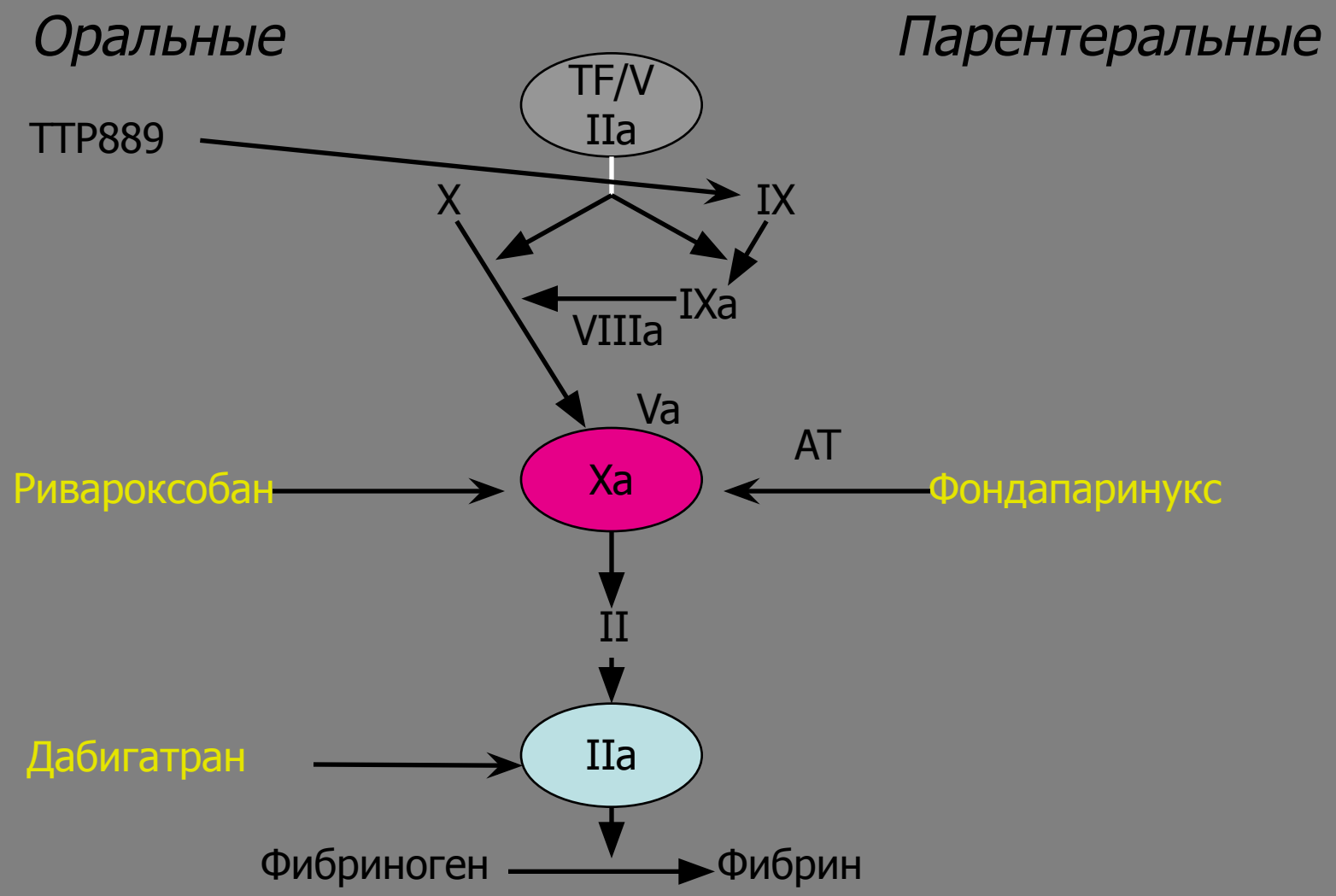
- 0 баллов - антитромбоцитарная терапия не показана.
- 1 балл – пероральные антикоагулянты или аспирин (75-325 мг)
- ≥ 2 балла пероральные антикоагулянты.
- Примечание: больным, перенесшим инсульт или ТИА, рекомендуется увеличивать МНО ≥ 3,5.

Инсульты



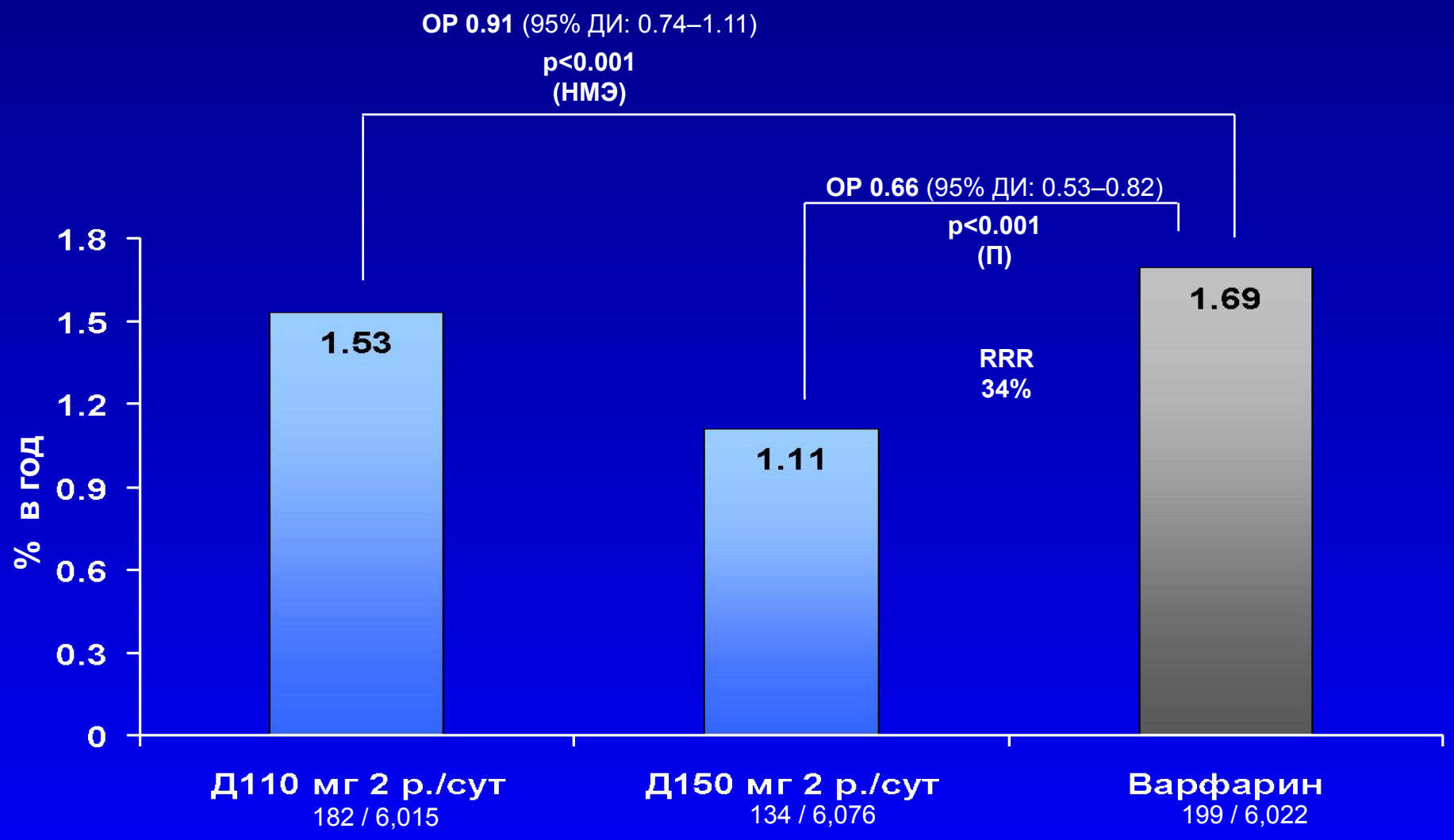
Usuf, 2009

Новые антикоагулянты



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

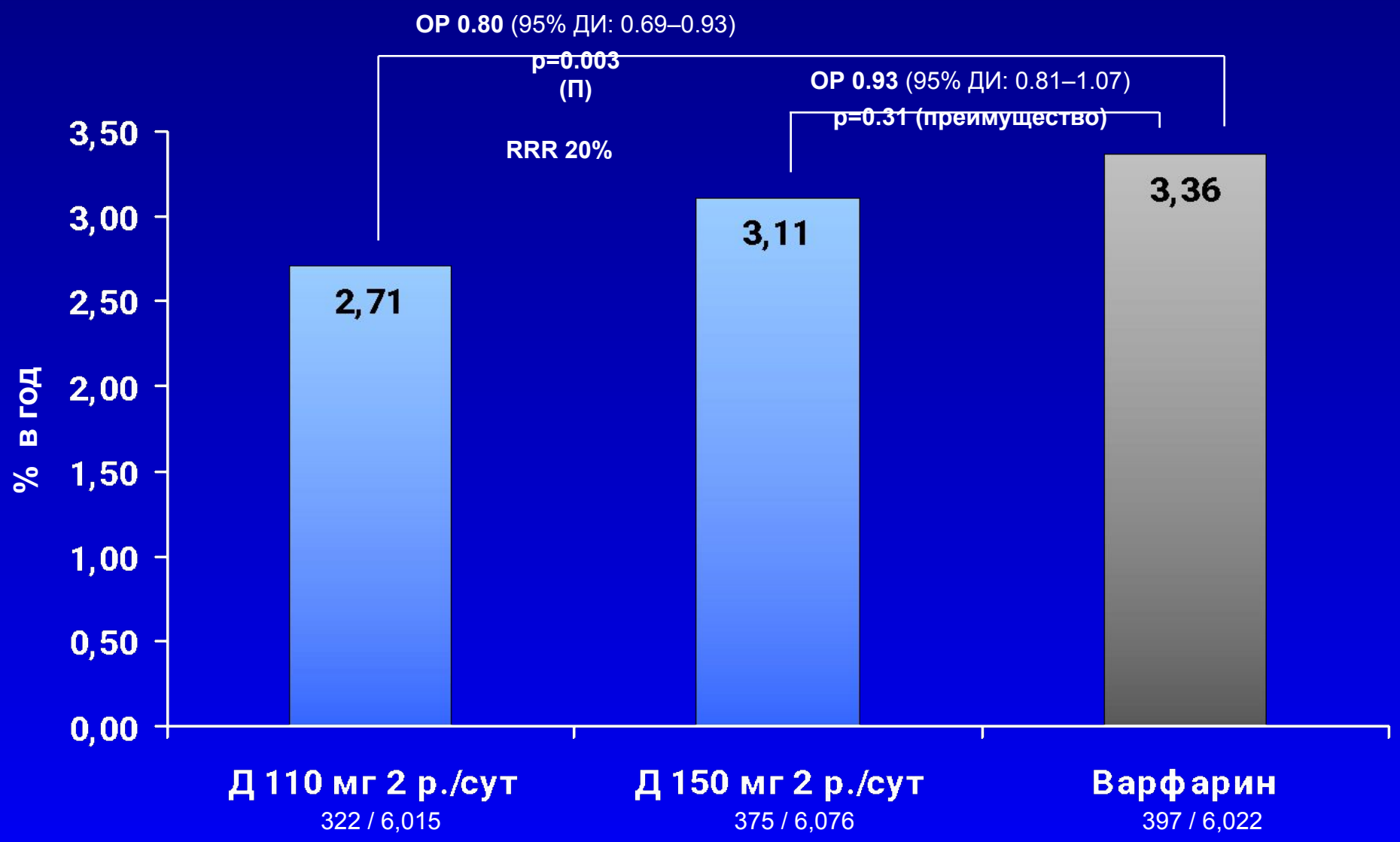
Инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка)



Connolly SJ., et al. *NEJM* опубликовано он-лайн 30 августа 2009.
DOI 10.1056/NEJMoa0905561

Дабигатрана этексилат находится на этапе клинических разработок и не зарегистрирован для клинического применения с целью профилактики инсультов в пациентов с фибрилляцией предсердий

Частота больших кровотечений



Connolly SJ., et al. *NEJM* опубликовано он-лайн 30 августа 2009.
DOI 10.1056/NEJMoa0905561

Дабигатрана этексилат находится на этапе клинических разработок и не зарегистрирован для клинического применения с целью профилактики инсультов в пациентов с фибрилляцией предсердий

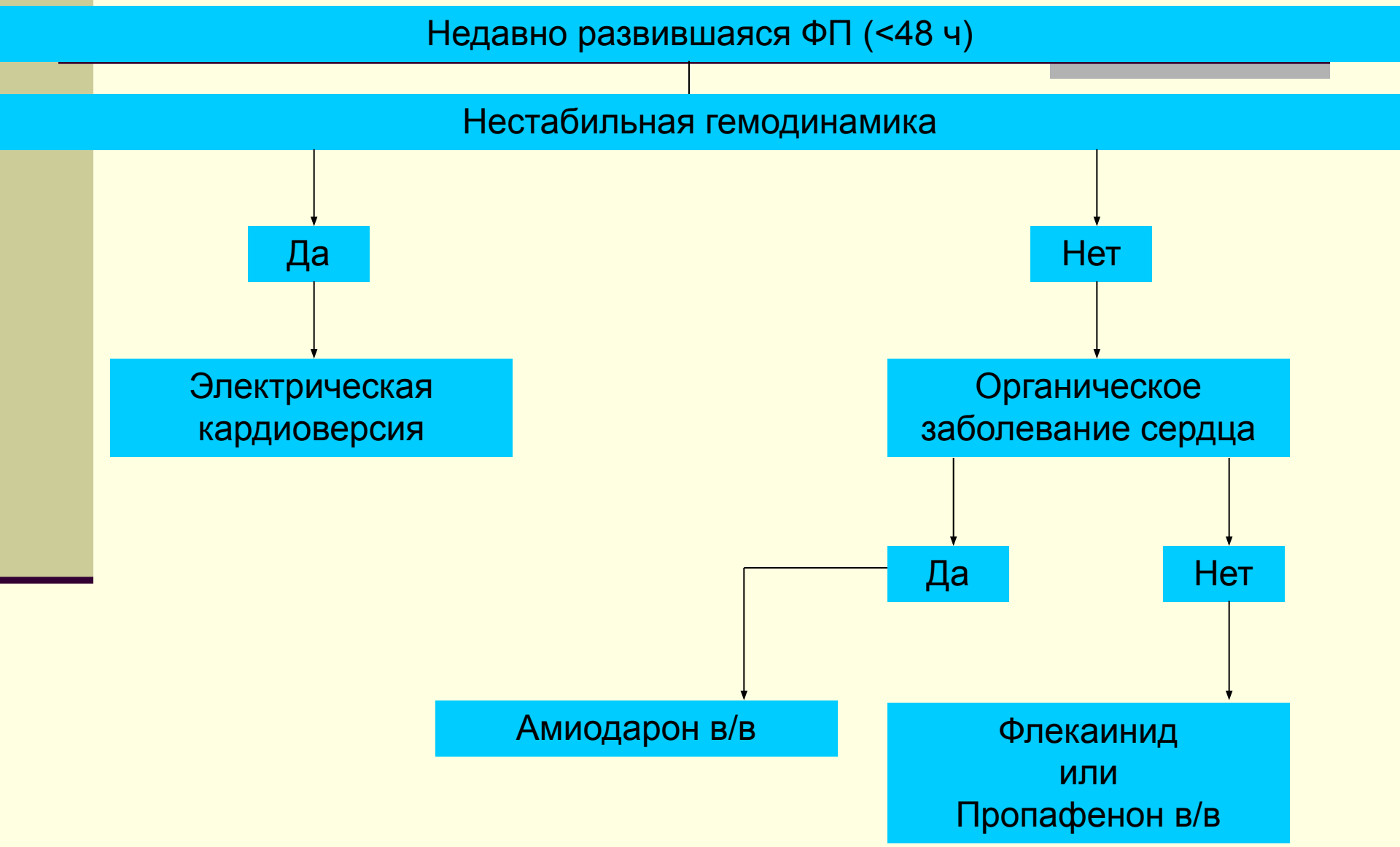
Препараты с доказанной эффективностью для восстановления синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей ФП

1. 1с класс: пропафенон.
   III класс: амиодарон.

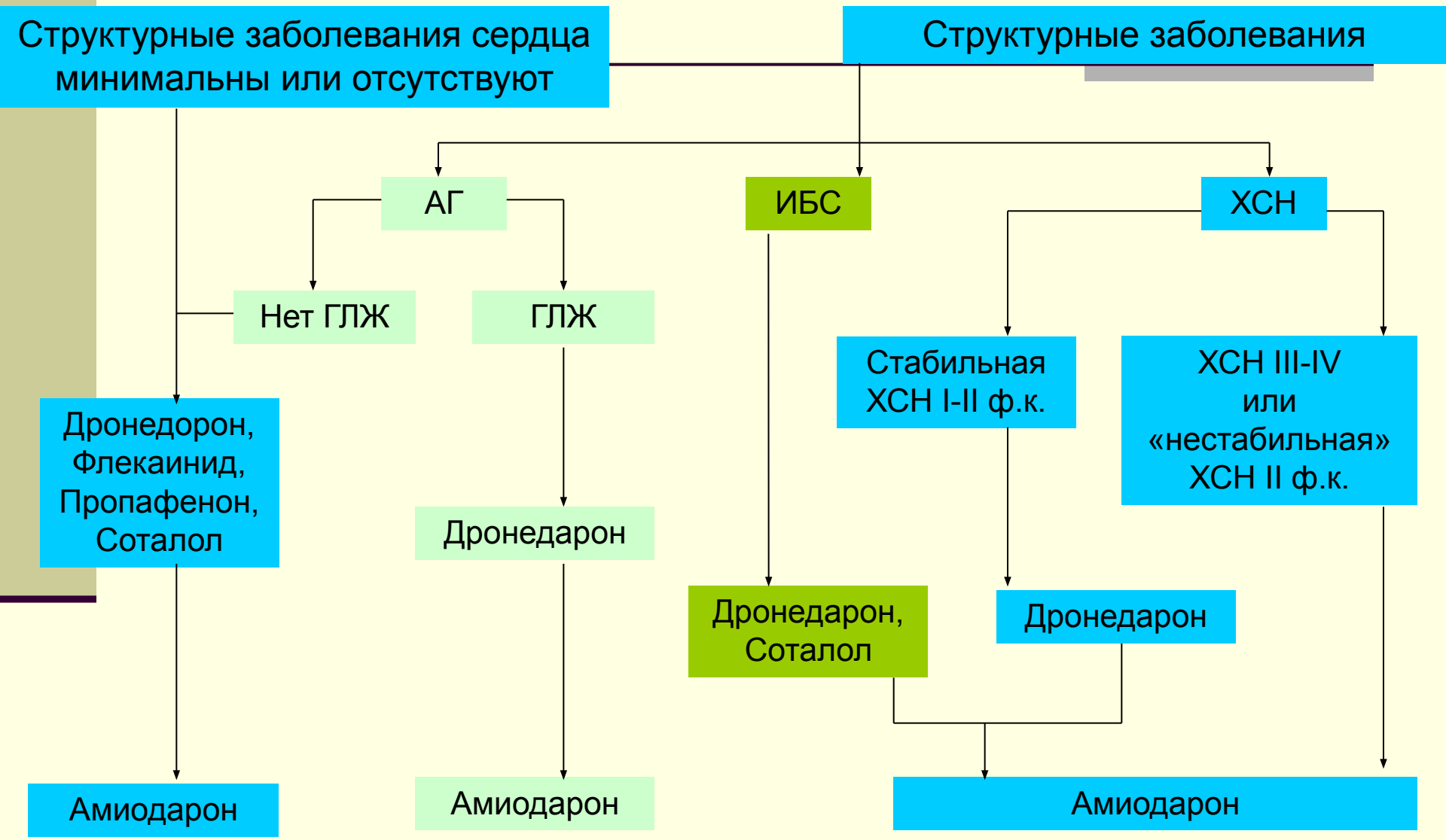
2. Менее эффективные или недостаточно изученные препараты:
   1а класс: дизопирамид, прокаинамид.
   II класс: соталол.

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation –executive summary. Eur. Heart J.- 2006.- Vol. 27.- P.1979-2030.

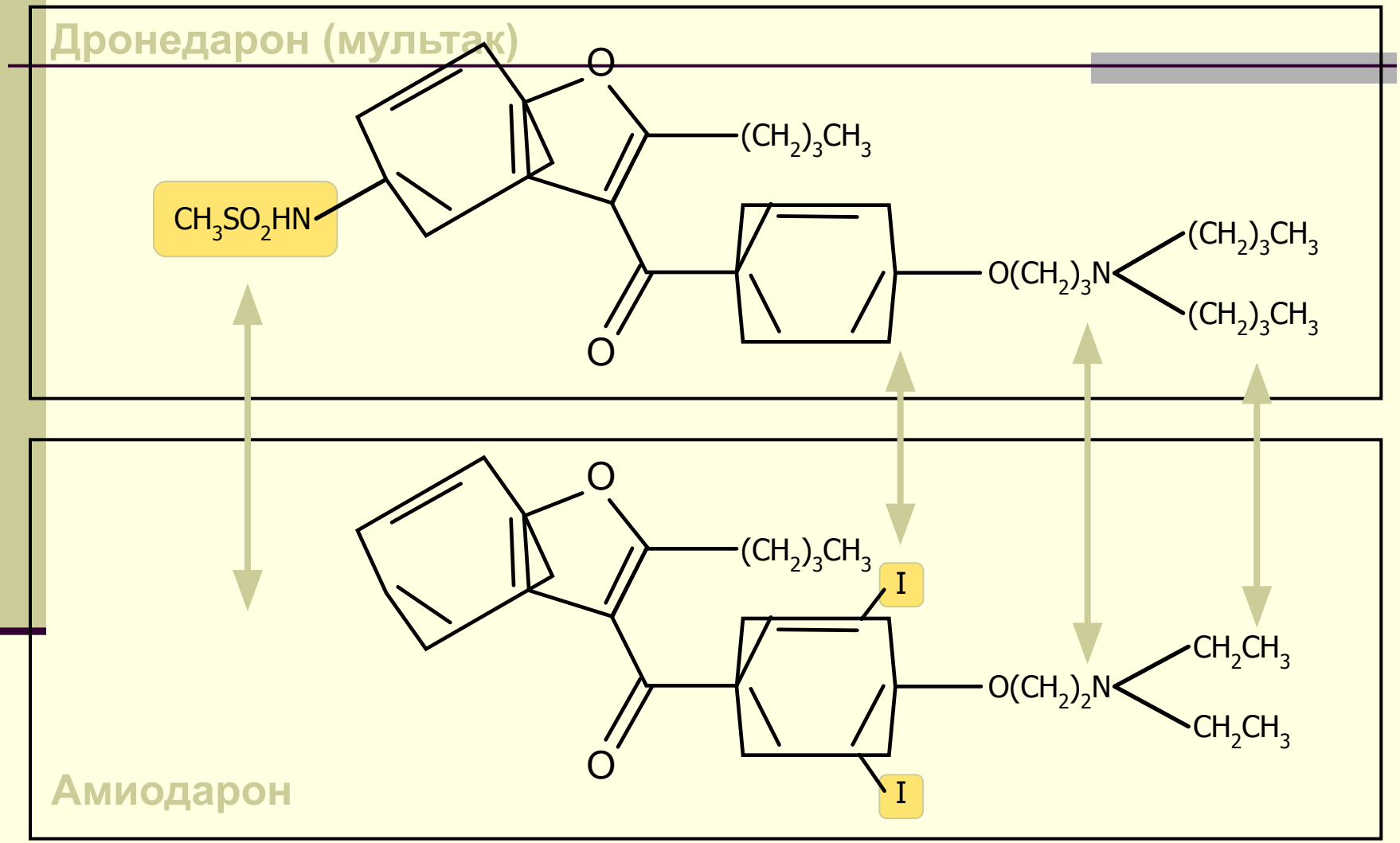
Медикаментозная кардиоверсия при недавно развившейся ФП



Протекторная антиаритмическая терапия при ФП



DRONEDARONE



Kathofer *et al. Cardiovasc Drug Rev.* 2005;23(3):217-30.

Сравнение амиодарона и дронедарона (multaq)

1. Благодаря отсутствию иода в формуле дронедарона исключаются такие осложнения, свойственные амиодарону, как дисфункция щитовидной железы.
2. Период полувыведения дронедарона 24 часа (амиодарона – несколько недель).

Дронедарон
Клинические исследования

EURIDIS
N=615 (Europe)
400 mg x 2 vs плацебо
Контроль ритма

ADONIS
N=629 (US, CN, AU, AG, SA)
400 mg x 2 vs плацебо
Контроль ритма

DAFNE
N=270 (Europe)
400, 600, 800 mg x 2 vs плацебо
Контроль ритма

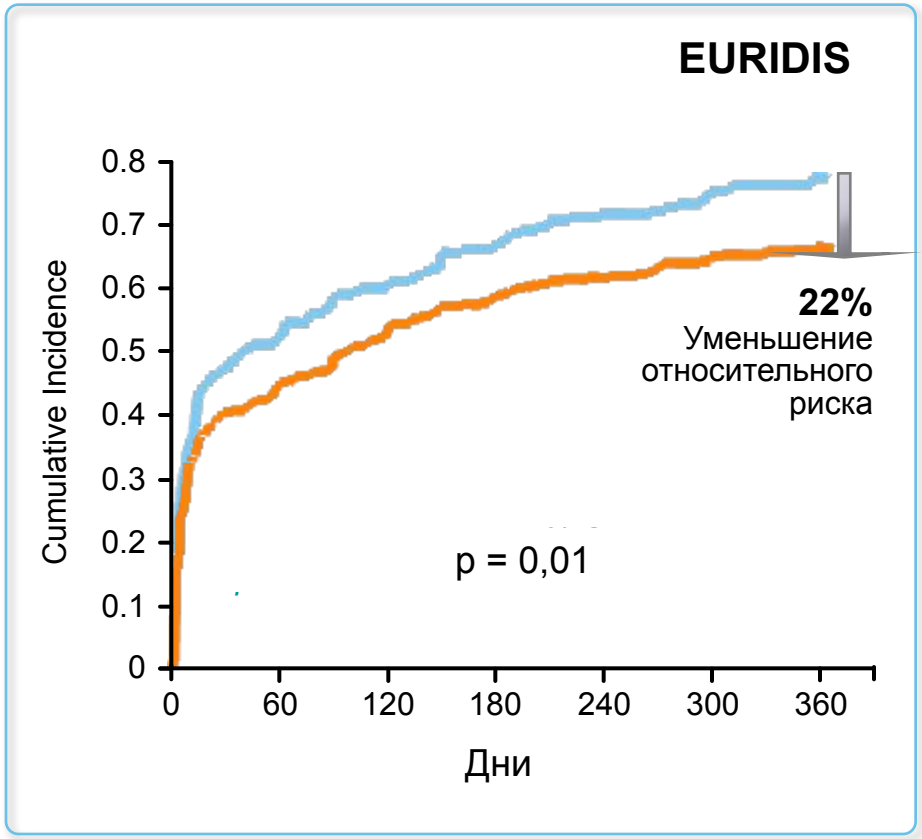
ERATO
N=160 (Europe)
400 mg x 2 vs плацебо
Контроль ЧСС

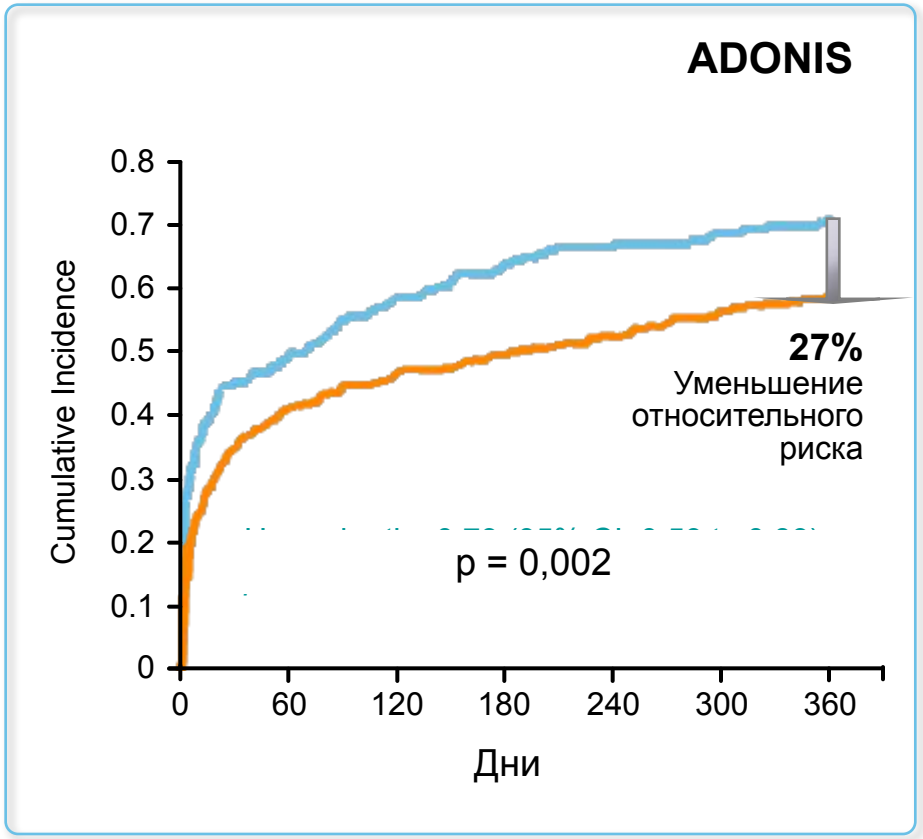
ATHENA
N=4,628
400 mg x 2 vs плацебо
Заболеваемость/Смертность при ФП + Высокий СС риск

ACT2401
N=124 (US)
400, 800, 1,200 mg vs плацебо
Безопасность при ХСН

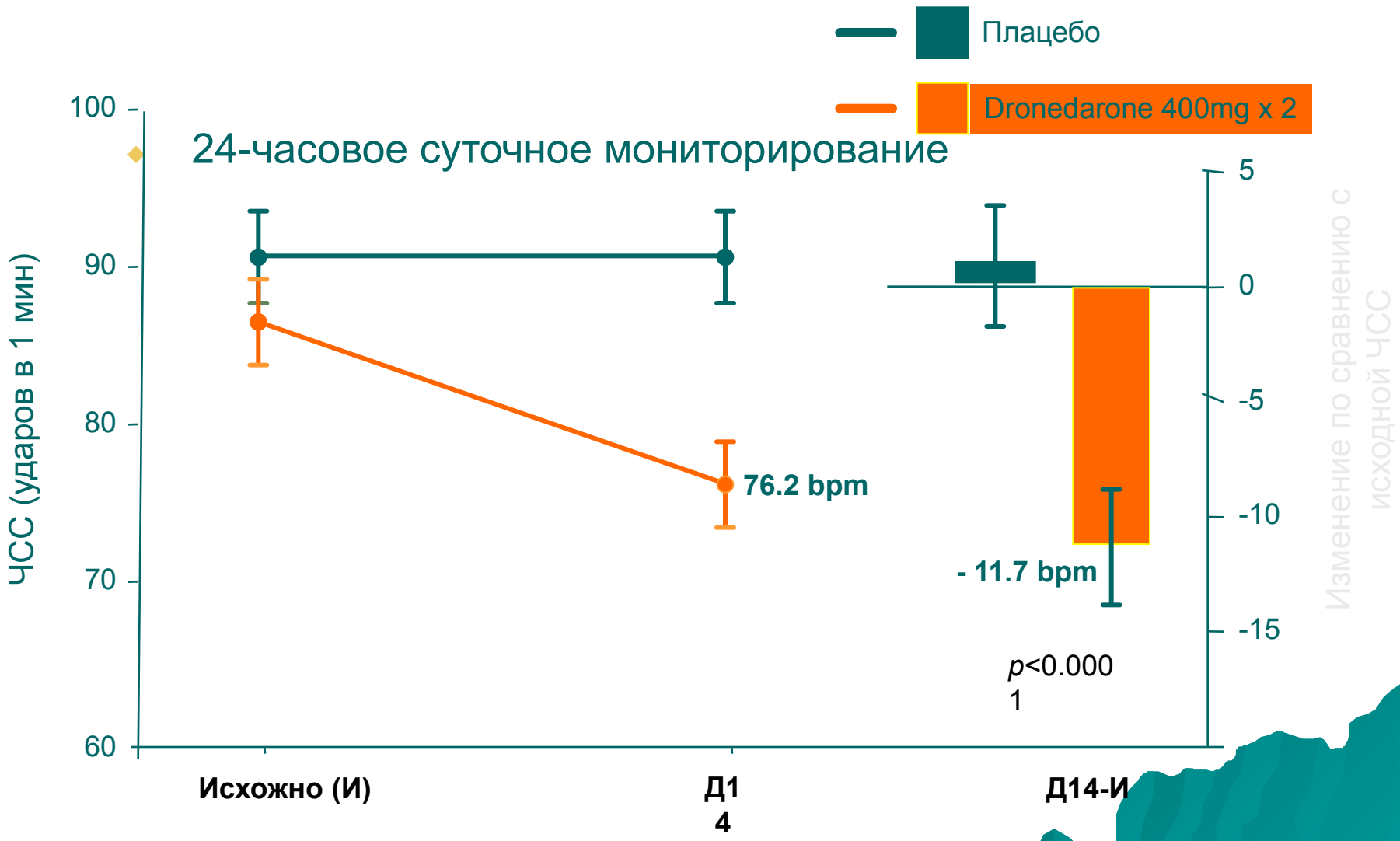
ANDROMEDA
N=627/1000
400 mg x 2 vs плацебо
Заболеваемость/Смертность при ХСН

Дронедарон достоверно удлинял время до первого рецидива ФП





ERATO: Дронедарон достоверно уменьшал частоту сердечных сокращений



Davy et al. Am Heart J 2008;156:527.e1-527.e9

ATHENA

A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter (AF/AFL)

(Плацебо-контролируемое, двойное-слепое исследование в параллельных группах, изучавшее эффективность назначения дронедарона в дозе 400 мг х 2 раза в сутки с целью профилактики сердечно-сосудистых госпитализаций и любых смертей у пациентов с фибрилляцией / трепетанием предсердий)

ATHENA

Цель

- Оценка эффективности и безопасности назначения дронедарона в дозе 400 мг х 2 раза в сутки на фоне стандартной терапии* с целью профилактики сердечно-сосудистых госпитализаций и любых смертей в течение минимального периода лечения и наблюдения 12 месяцев у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП/ТП

* Стандартная терапия могла включать препараты для контроля ЧСС (бета-блокаторы, антагонисты Са и дигоксин) и/или антитромботическое лечение (антагонисты витамина К и/или аспирин и другие антитромбоцитарные препараты) и другие сердечно-сосудистые средства, в т.ч. ИАПФ / БРА и статины.

Hohnloser SH, *et al. J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:69-73.

ATHENA

ATHENA – уникальное исследование

- **Самое крупное исследование одного антиаритмического препарата, когда-либо проводимое при ФП**
  - **Приняли участие >4,600 пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий**
- **Уникальные для исследования ФП конечные точки:**
  - **Комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую госпитализацию или смерть**
  - **Первое исследование ФП, в котором использовались «нетрадиционные» конечные точки**

Hohnloser SH, *et al. J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:69-73.

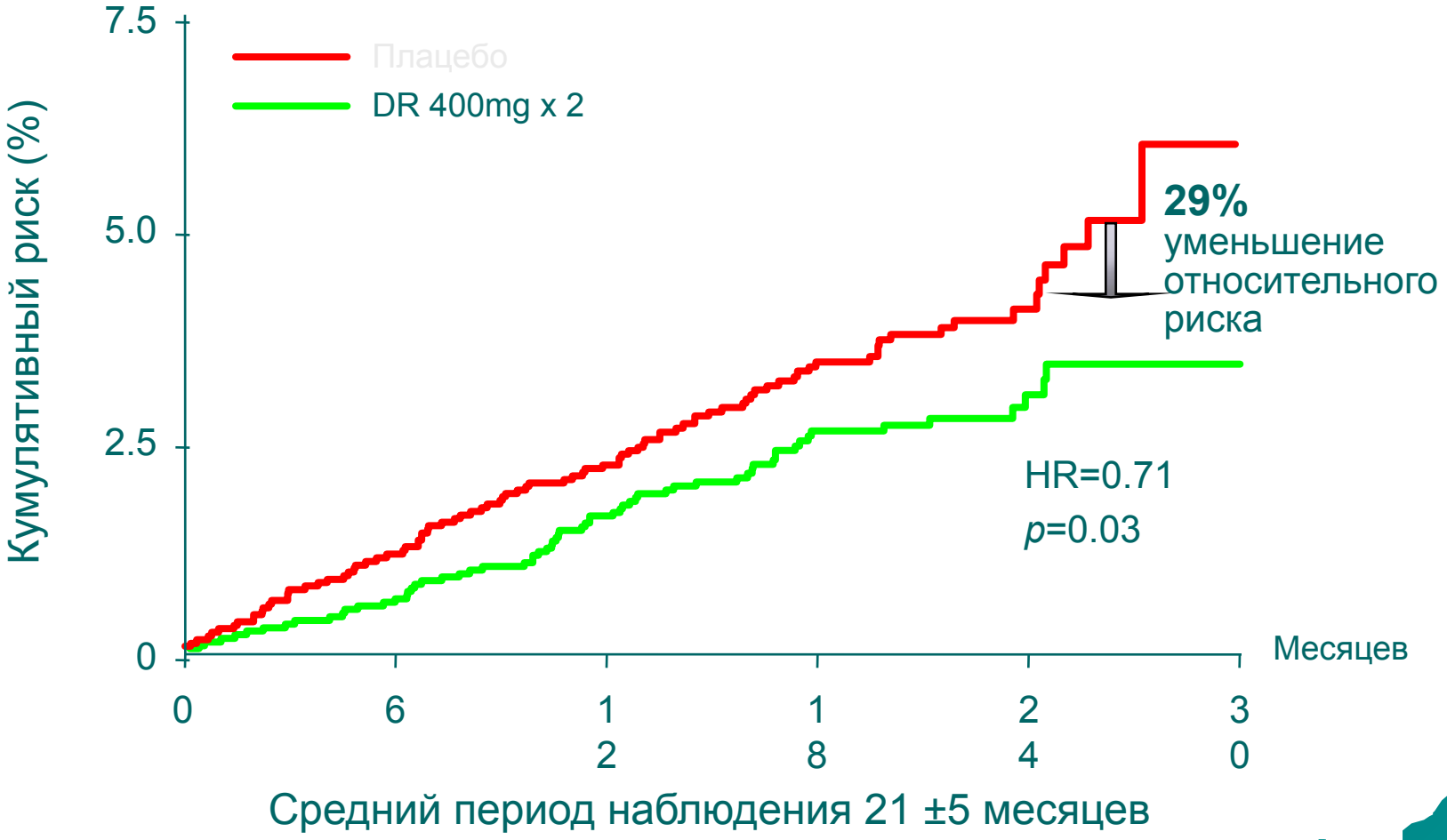
ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ.

Смерть от любых причин

Плацебо	2327	2290	2250	1629	636	7
ДР 400 мг	2301	2274	2240	1593	615	4

Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009;360:668-78

ATHENA: Дронедарон уменьшал риск сердечно-сосудистой смерти на 29%



Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009;360:668-78

ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ.

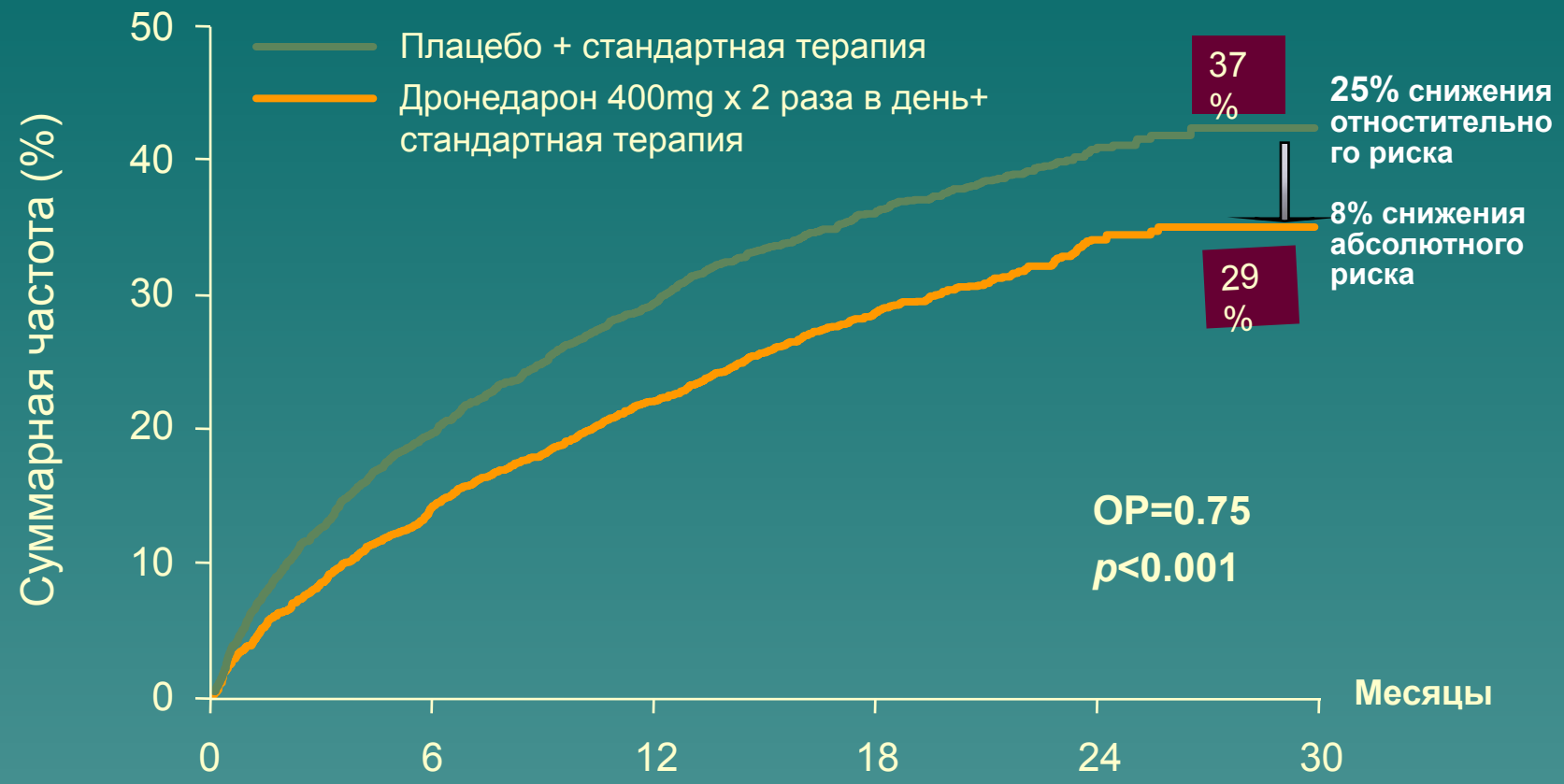
Аритмическая смертность.

Плацебо	2327	2290	2250	1629	636	7
ДР 400mg	2301	2274	2240	1593	615	4

Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009;360:668-78

ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ.

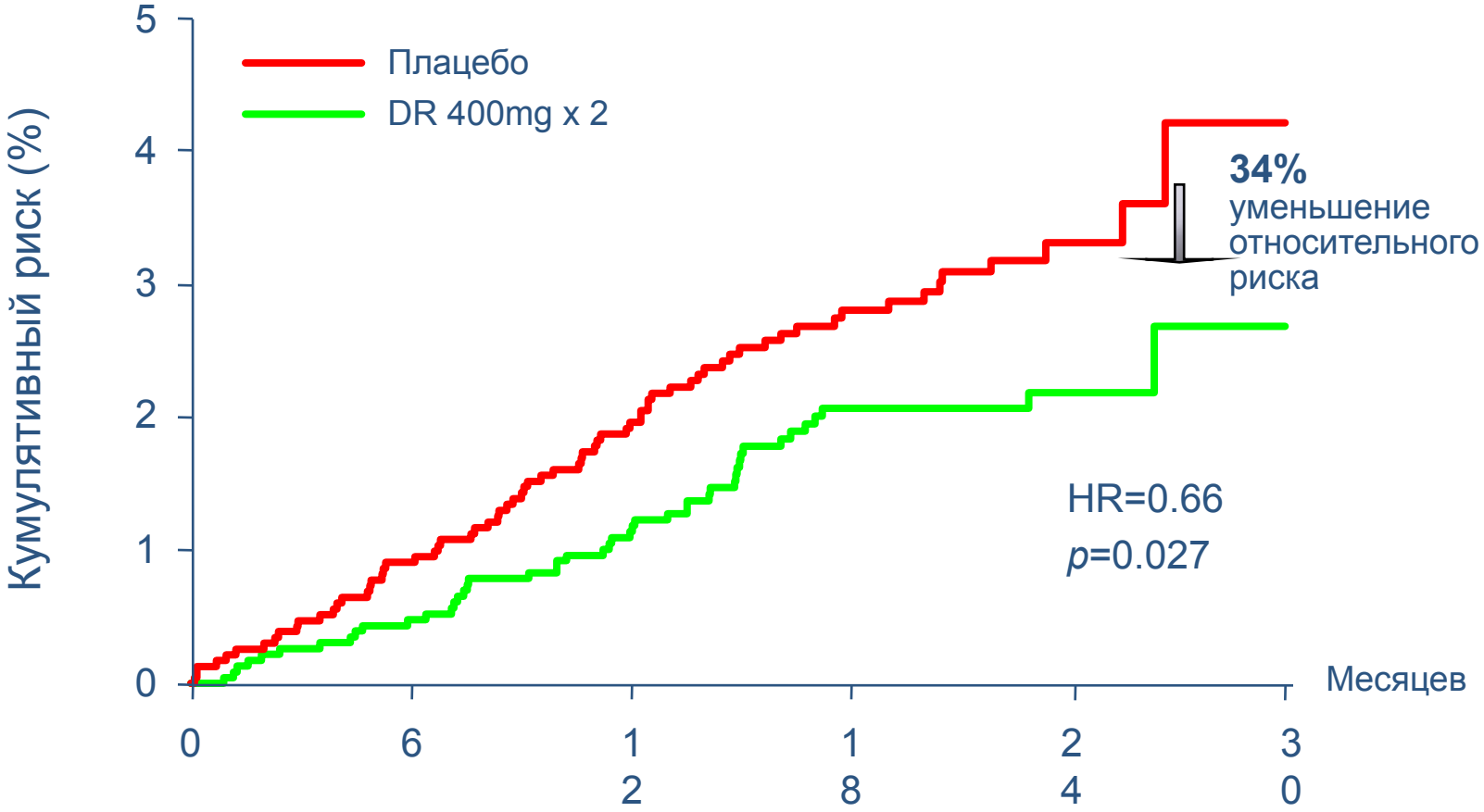
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистой причиной.



Плацебо	2327	1858	1625	1072	385	3
ДР 400mg	2301	1963	1776	1177	403	2

Hohnloser SH *et al. N Engl J Med 2009;360:668-78.*

ATHENA: Дронедарон уменьшал относительный риск инсульта на 34%

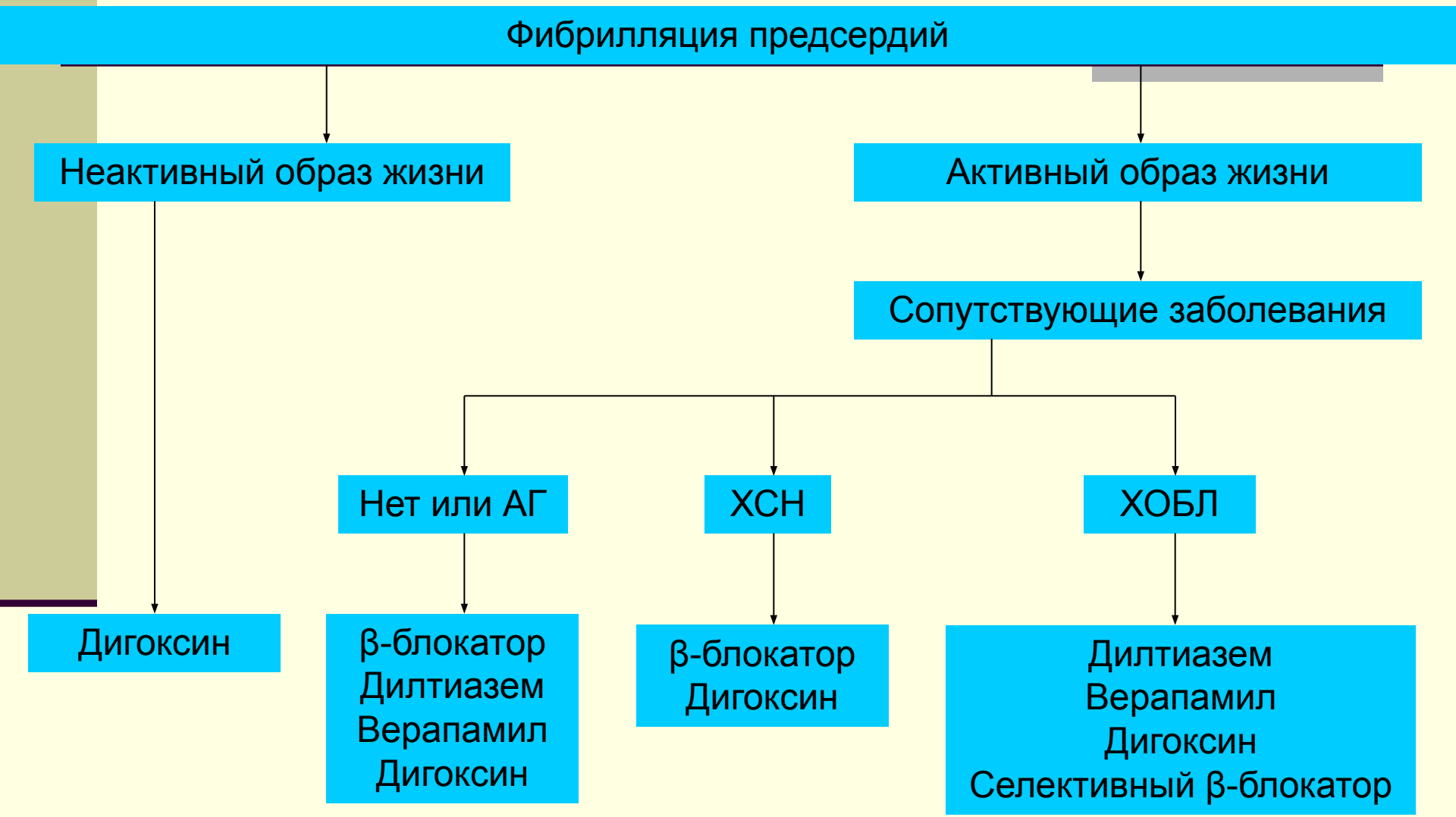


Connolly ESC 2008

- Лечение дронедароном рекомендуется продолжать независимо от его антиаритмической эффективности.

- Стратегия контроля ритма предпочтительна при тяжести симптомов по шкале EHRA ≥ 2.
- Контроль ЧСС у пожилых больных с минимальными клиническими проявлениями баллы по шкале EHRA = 1.

Выбор медикаментозной терапии для контроля ЧСС



РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И АРИТМОГЕНЕЗ

АКТИВАЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Снижение экскреции Na+

Периферический вазоспазм

Активация профиброгенных хемокинов в миокарде (MCP-1, TGF-β)

Усугубление перегрузки объемом

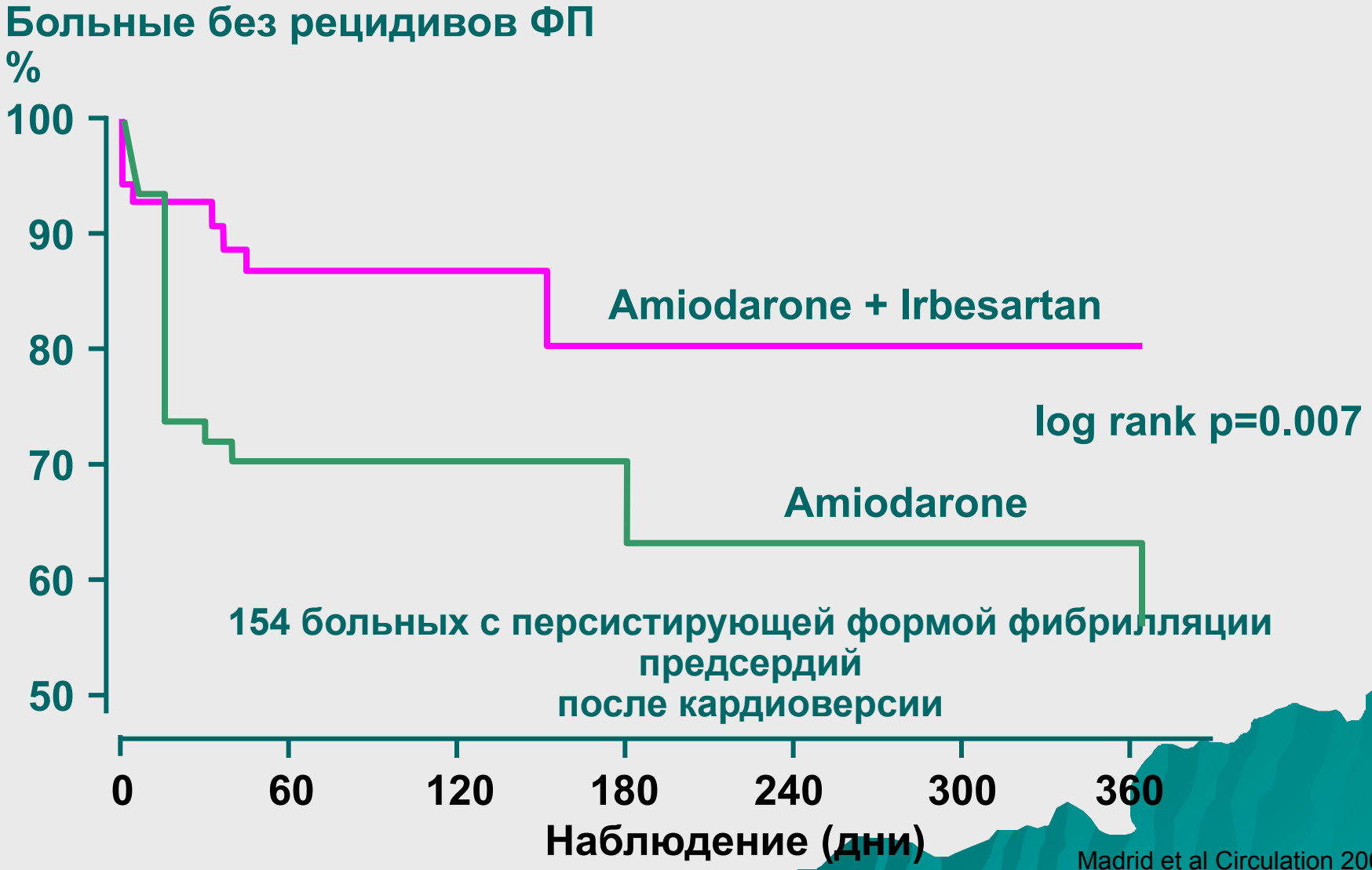
Усугубление перегрузки сопротивлением

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ

РАСТЯЖЕНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Блокада рецепторов ангиотензина II и вторичная профилактика фибрилляция предсердий



Madrid et al Circulation 2002

- «Современные методы оценки эффективности стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС у больных с ФП, основанные на ЭКГ критериях, являются ненадежными и малоинформативными ….
- Выбор стратегии лечения больных с ФП не влияет на клинические исходы».

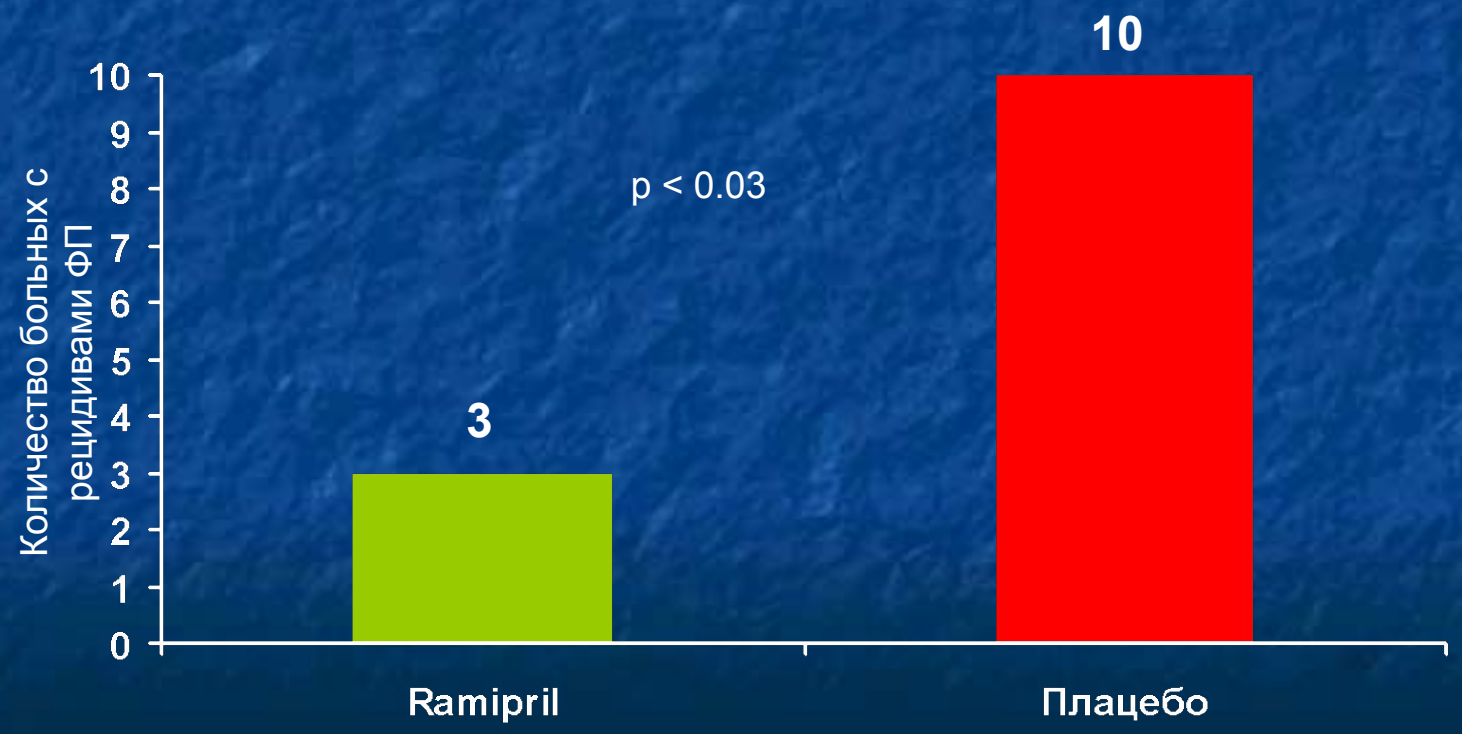
Конечные точки исследования

- Первичная конечная точка
  - Комбинация сердечно-сосудистой госпитализации и смерти от любой причины
- Вторичные конечные точки
  - Смерть от любой причины
  - Сердечно-сосудистая смерть
  - Госпитализация по поводу сердечно-сосудистой патологии
- Конечная точка для оценки безопасности
  - Частота нежелательных событий, связанных с началом лечения, в том числе всех побочных

Hohnloser SH, *et al. J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:69-73.

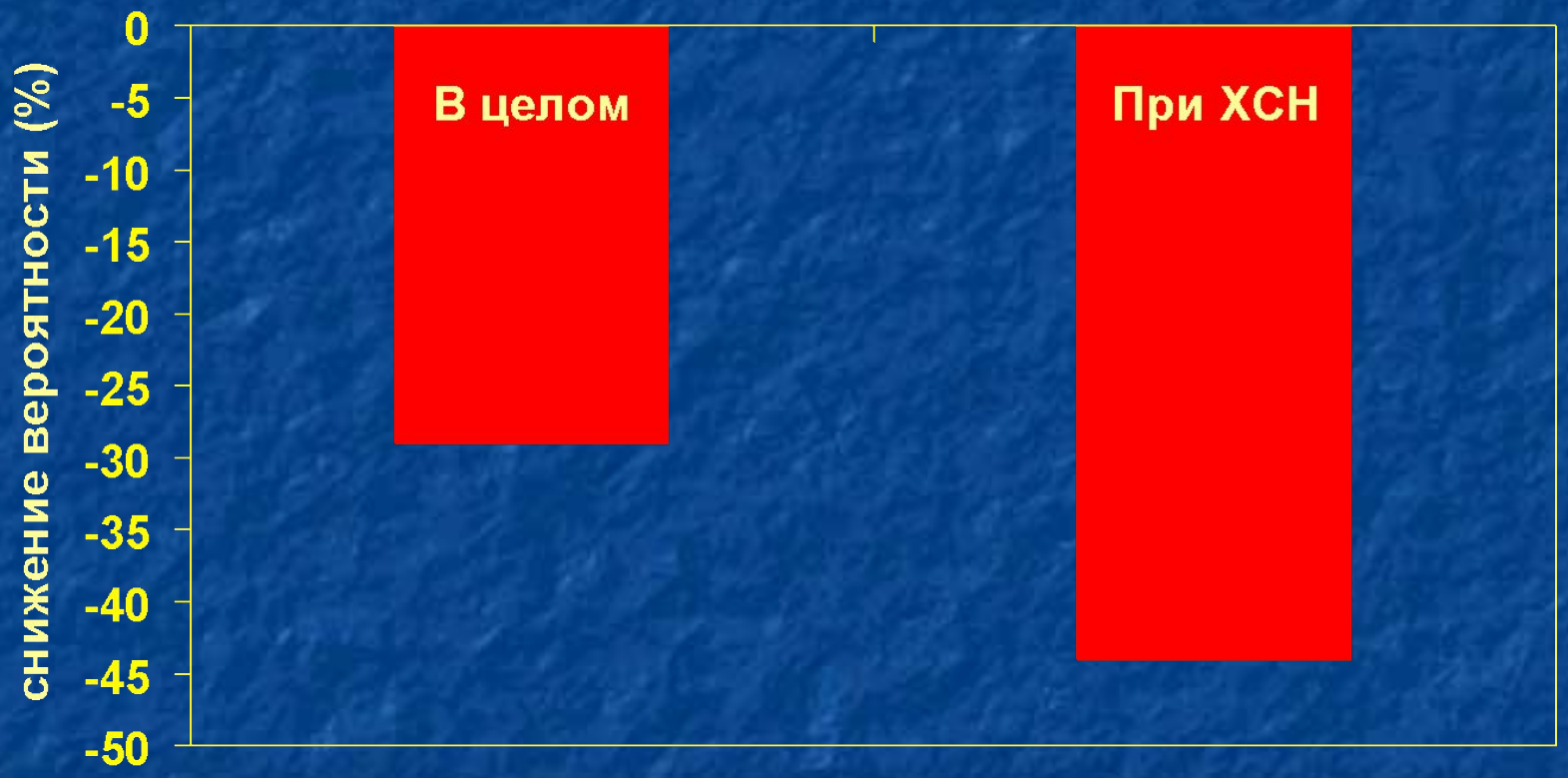
Эффективность рамиприла во вторичной профилактике «lone» ФП

- 62 больных, первый эпизод «lone» ФП
- Медикаментозная кардиоверсия пропафеноном
- Ramipril 5 мг против плацебо
- 3 летнее наблюдение



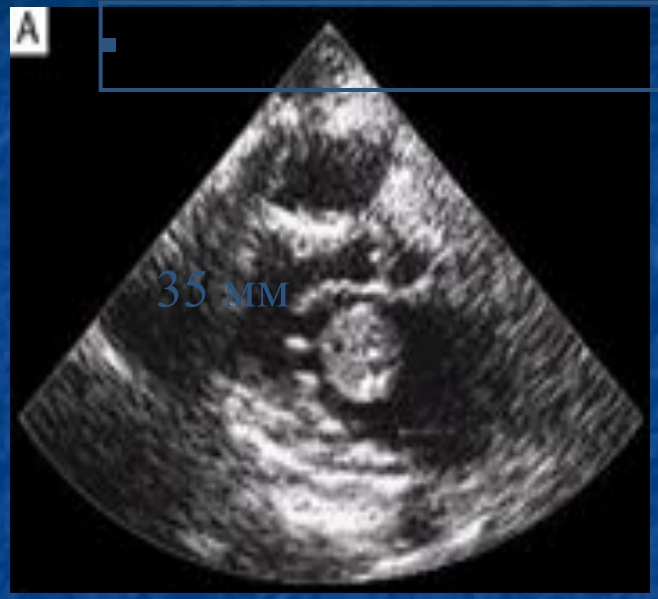
Belluzzi F, et al. J Am Coll Cardiol. 2009;53:24-29.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРЕДОТВРАЩАЮТ ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ (мета-анализ, 11 клинических исследований, 56308 больных)



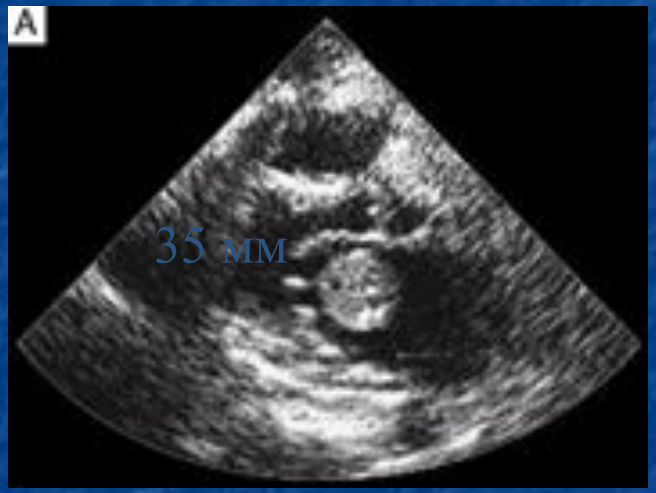
Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al.
J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45(11): 1832-1839

Троомб в левом предсердии при фибрилляции предсердий



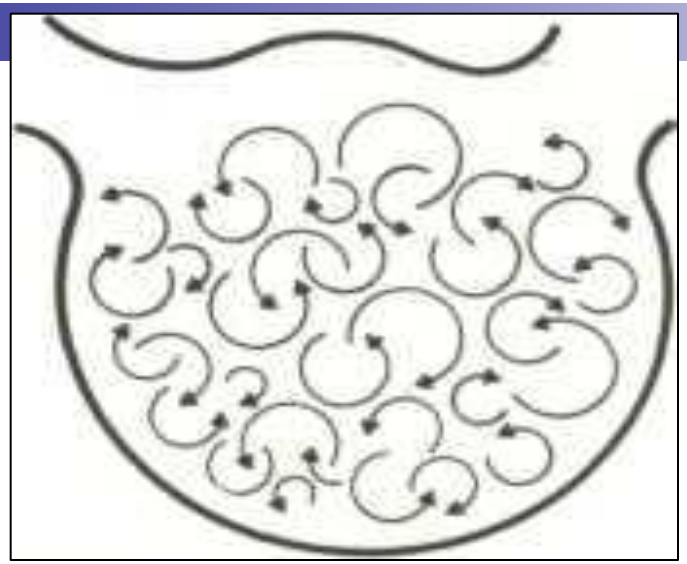
Doty JR, Doty DB *N Engl J Med* 2002; 347:e5

Профилактика тромбэмболий при фибрилляции предсердий.

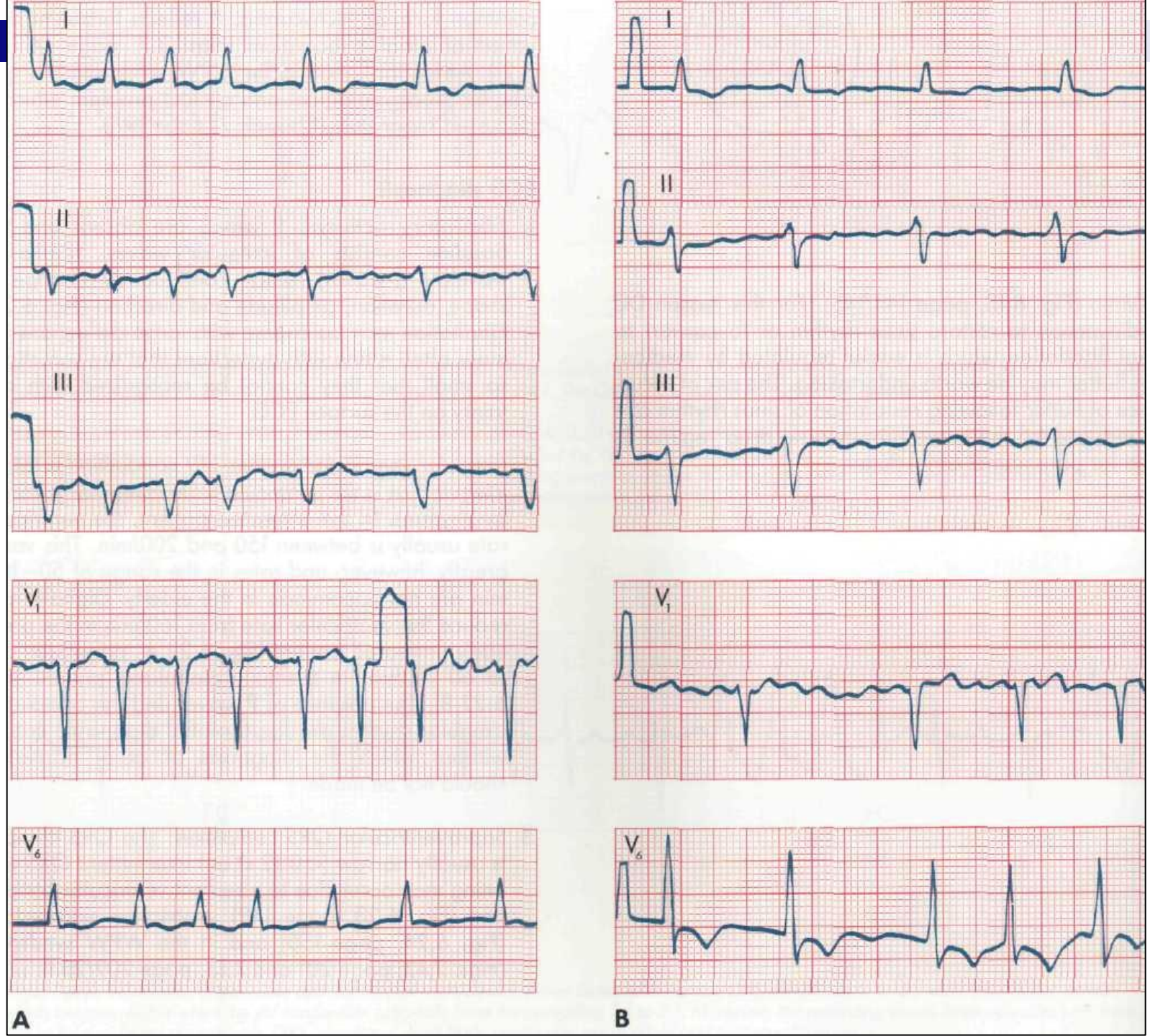


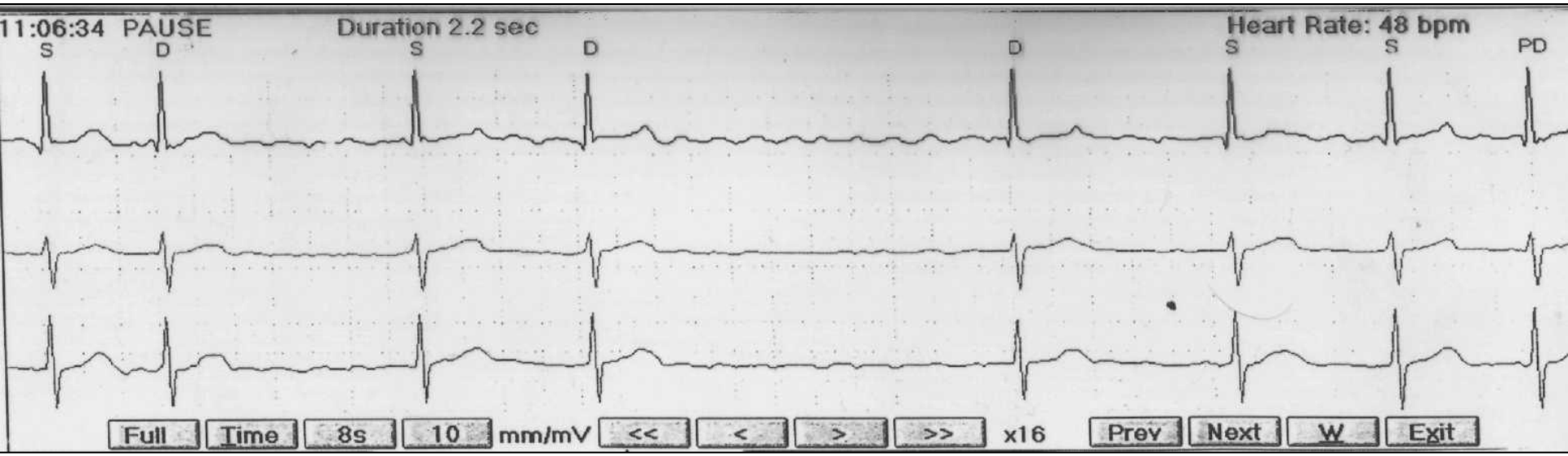
- Метаанализ 29 иследований показал, что аспирин снижает риск возникновения инсульта при ФП на 22%, варфарин – на 64%.

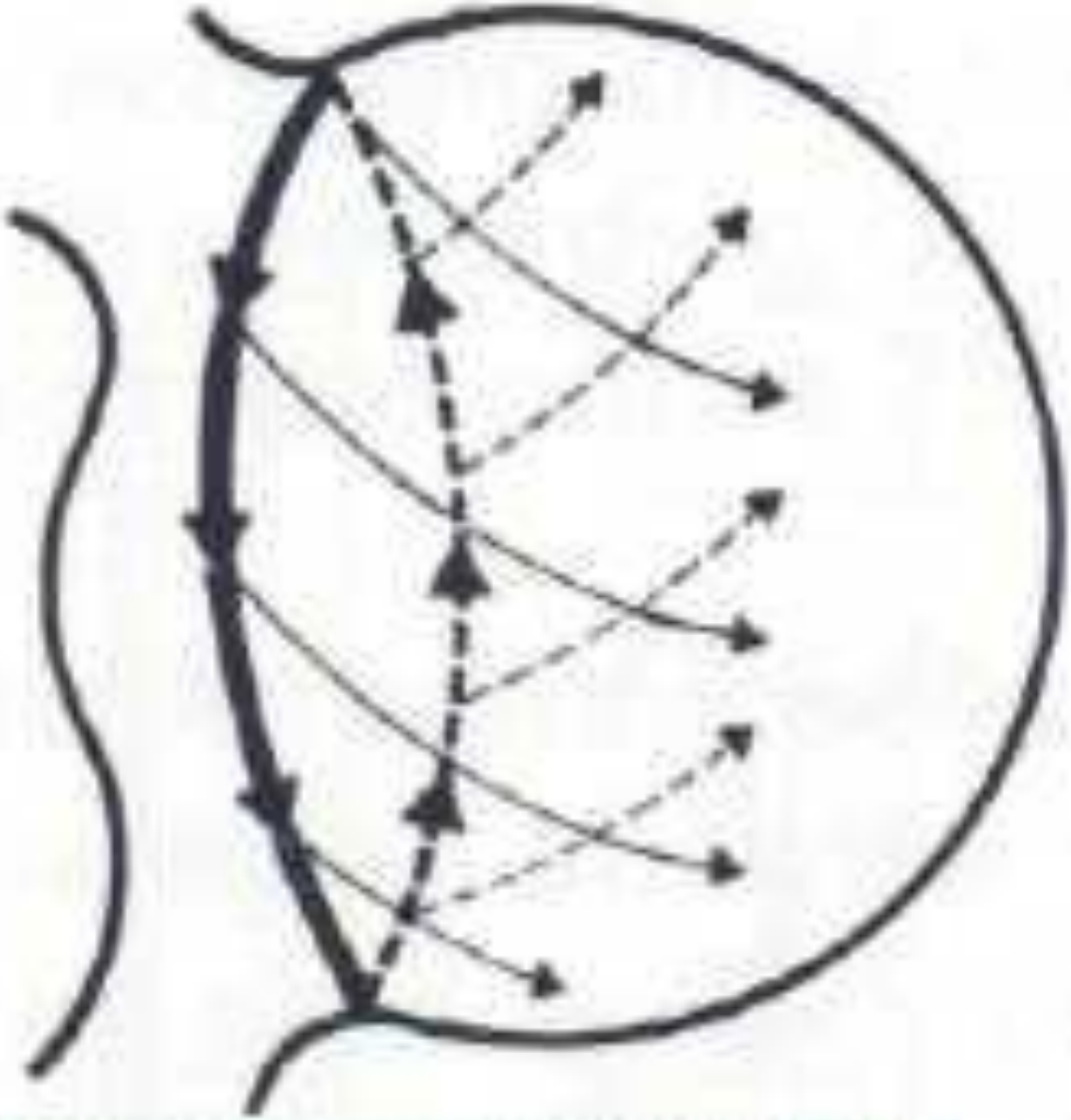
- R. Hart, L. Pearce, M. Aguilar Meta-anlysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. // Ann. Intern. Med.. – 2007. - V. 146. – 857-867.

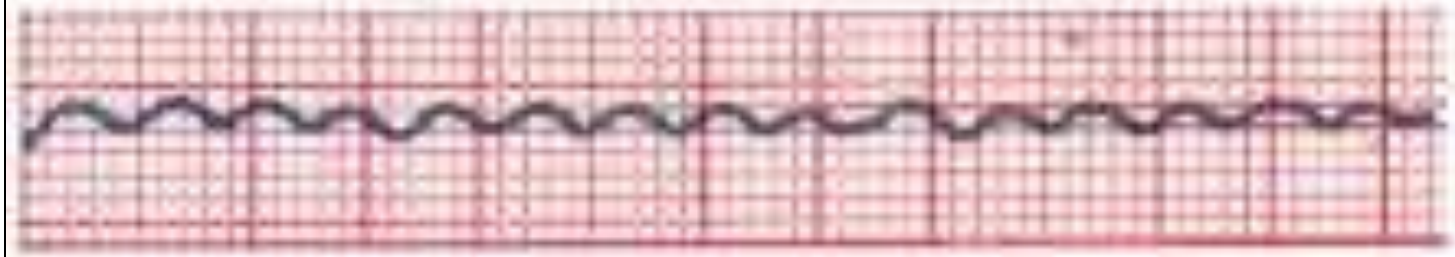


II
V1


I
II
III
V1
V6
A
I
II
III
V1
V6
B


11:06:34 PAUSE
Duration 2.2 sec
Heart Rate: 48 bpm
S
D
S
D
D
S
S
PD
Full
Time
8s
10
mm/mV
<<
<
>
>>
x16
Prev
Next
W
Exit





Патогенез тромбообразования в предсердиях

Триада Вирхова

(условия тромбообразования)

- Стаз крови
- Дисфункция эндотелия
- Гиперкоагуляция

- **Особенности анатомии ушка левого предсердия (УЛП)**
  - Узкая конусовидная форма
  - Неровная внутренняя поверхность (гребенчатые мышцы, трабекулы)
- **Расширение и отсутствие активного опорожнения ЛП и УЛП**
- **Снижение скорости кровотока**
- **Вихреобразные потоки крови**
- **Активация системы свертывания крови**
  - Нарушение функции эндотелия (повышение ф-ра фон Виллебранда)
  - Повышение фибриногена, D-димера

Исследование RE-LY

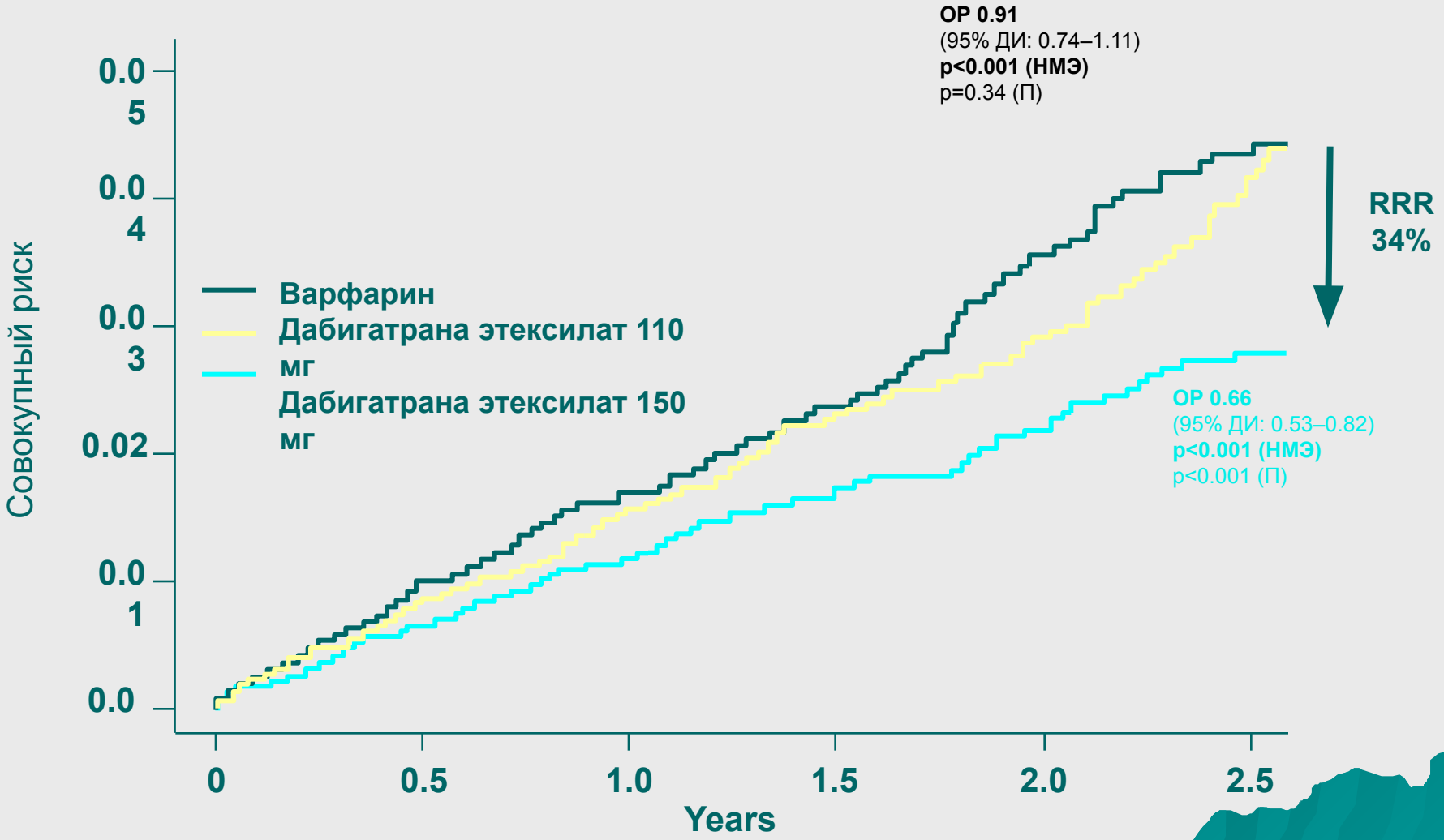
- 18113 пациентов с ФП и повышенным риском ишемического инсульта.
- Половина больных получала дабигатран, другая половина – варфарин.
- Наблюдение продолжительностью 2 года.

Результаты исследования RE-LY

- 1. *Дабигатран в дозе 150 мг х 2 раза в сутки превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП. При этом риск развития кровотечений был одинаковым.*

- *2. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее количество геморрагических осложнений.геморрагических осложнений.*

Время до развития первого инсульта/ИСЭ

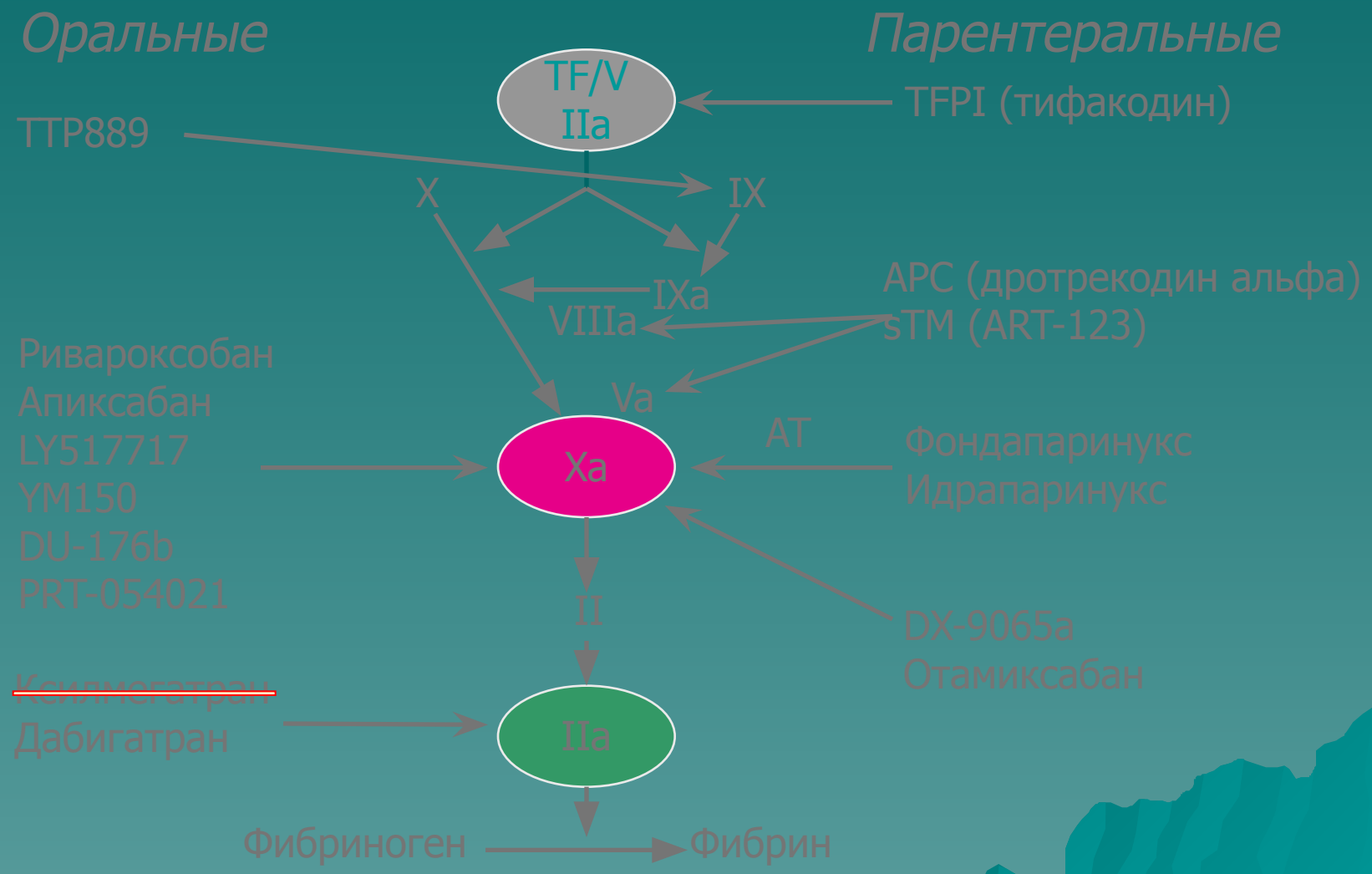


ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал
НМЭ – не меньшая эффективность; П - превосходство

Дабигатрана этексилат находится на этапе клинических разработок и не зарегистрирован для клинического применения с целью профилактики инсультов в пациентов с фибрилляцией предсердий

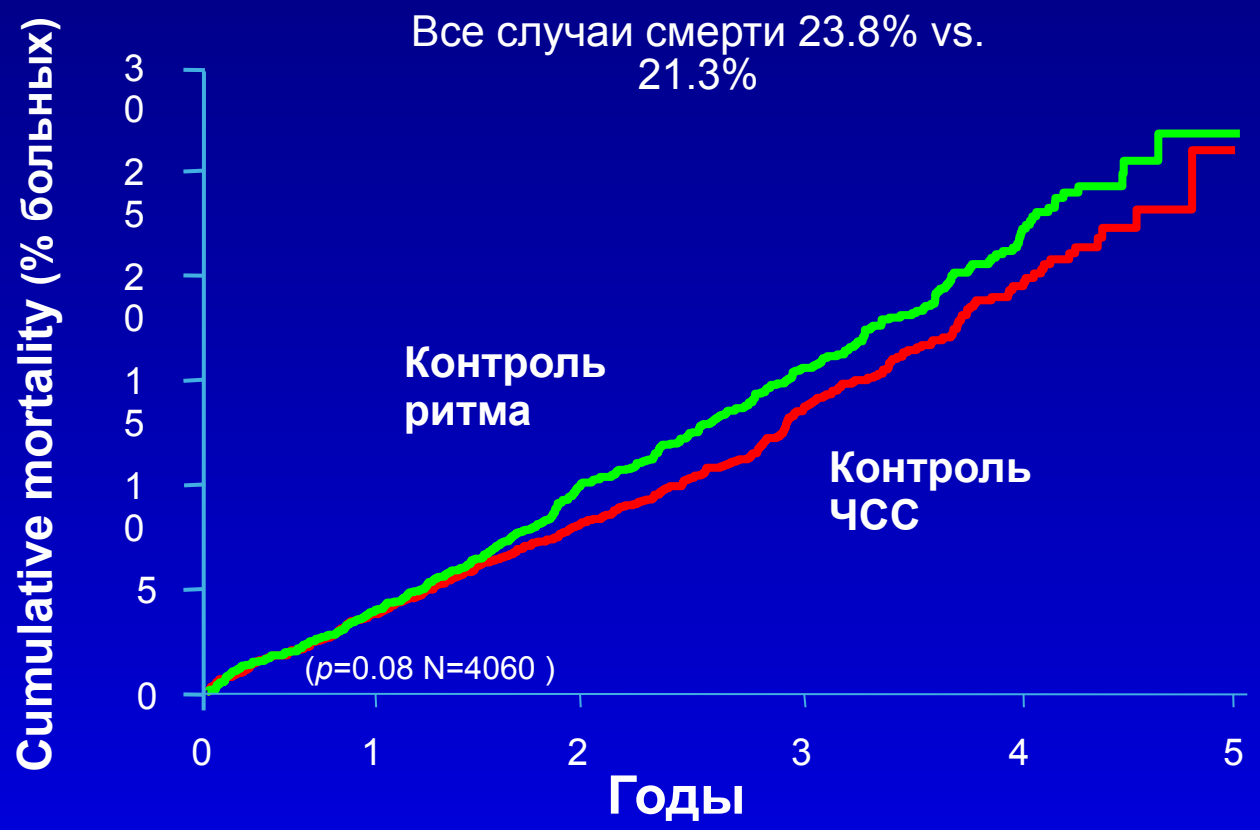
Connolly SJ., et al. *NEJM* опубликовано он-лайн 30 августа 2009.
DOI 10.1056/NEJMoa0905561

Новые антикоагулянты



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

AFFIRM - Результаты - Смертность



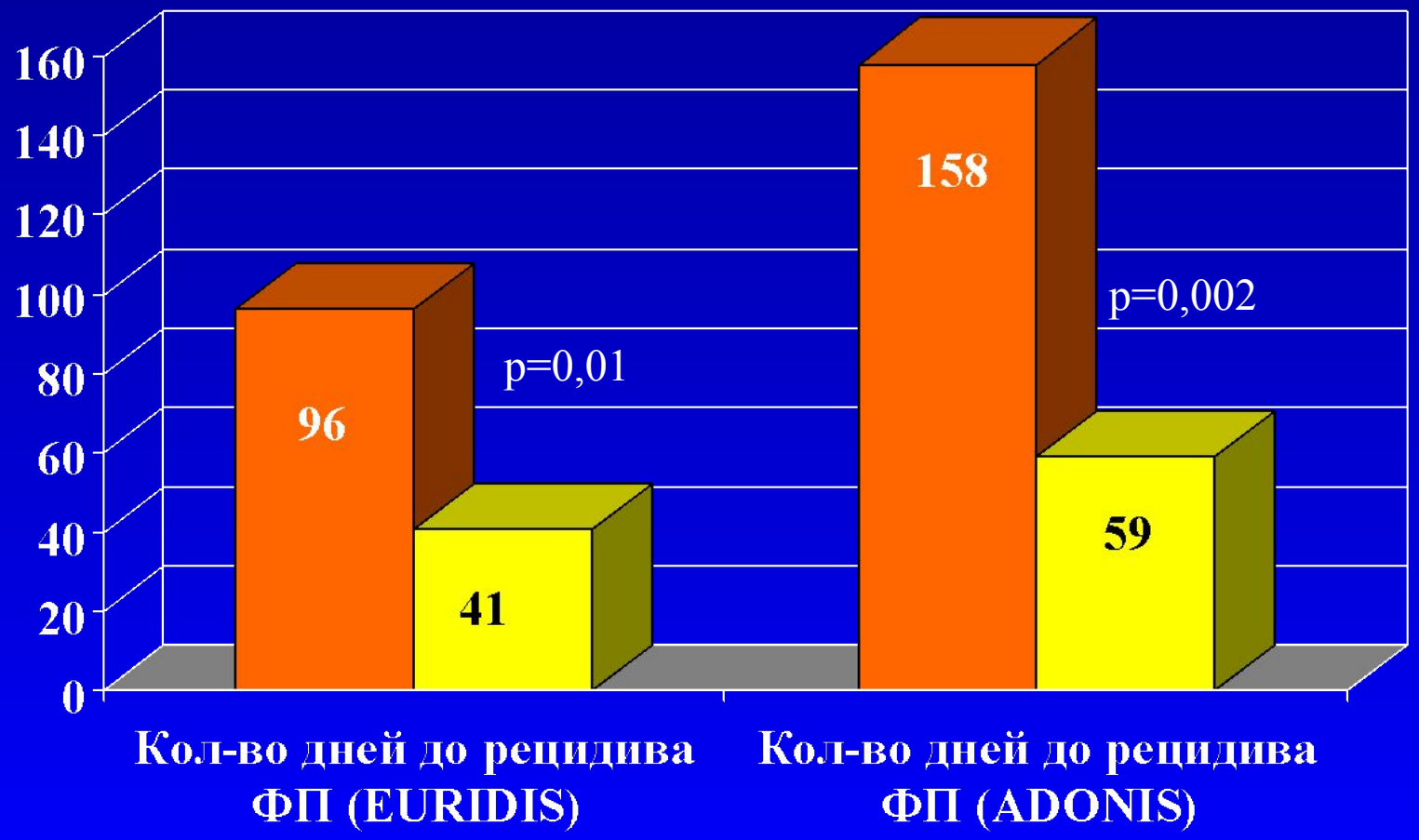
Стратегия	Количество смертей (%)					
Контроль ЧСС	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	257 (16)	306 (21)
Контроль ритма	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)

Wyse DG, et al. N Engl J Med 2002;347(23):1825-33

Кордарон®
(история препарата)

- *1962 – синтез (Charlier, et al)*
- *1968 –антиангинальный препарат с новым биологическим профилем (Charlier)*
- *1970 – открытие необычных электрофизиологических свойства (Singh & Vaughan Williams)*
- *1974 / 1976 – клинические антиаритмические свойства (Mauricio Rosenbaum)*
- *1983 - Разрешение FDA (Food and Drug Administration) для применения в США*
- *1994- снижение смертности у больных с сердечной недостаточностью (исследование GESICA)*
- *1997 – снижение риска аритмической смерти у больных после ИМ высокого риска (исследования CAMIAT & EMIAT)*
- *1997 – снижение общей смертности у больных с сердечной недостаточностью или после ИМ высокого риска при объединенном анализе данных 13 рандомизированных исследований, включавших более 6500 больных (ATMA - amiodaron trials meta-analysis).*

Антиаритмическая эффективность дронедарона



DIONYSOS: Dronedarone vs Amiodarone

472 больных с фибрилляцией предсердий

R

Dronedarone 400 mg x 2

Двойное-слепое

Amiodarone 600mg с переходом на 200 mg

max 12 месяцев

Первичная конечная точка

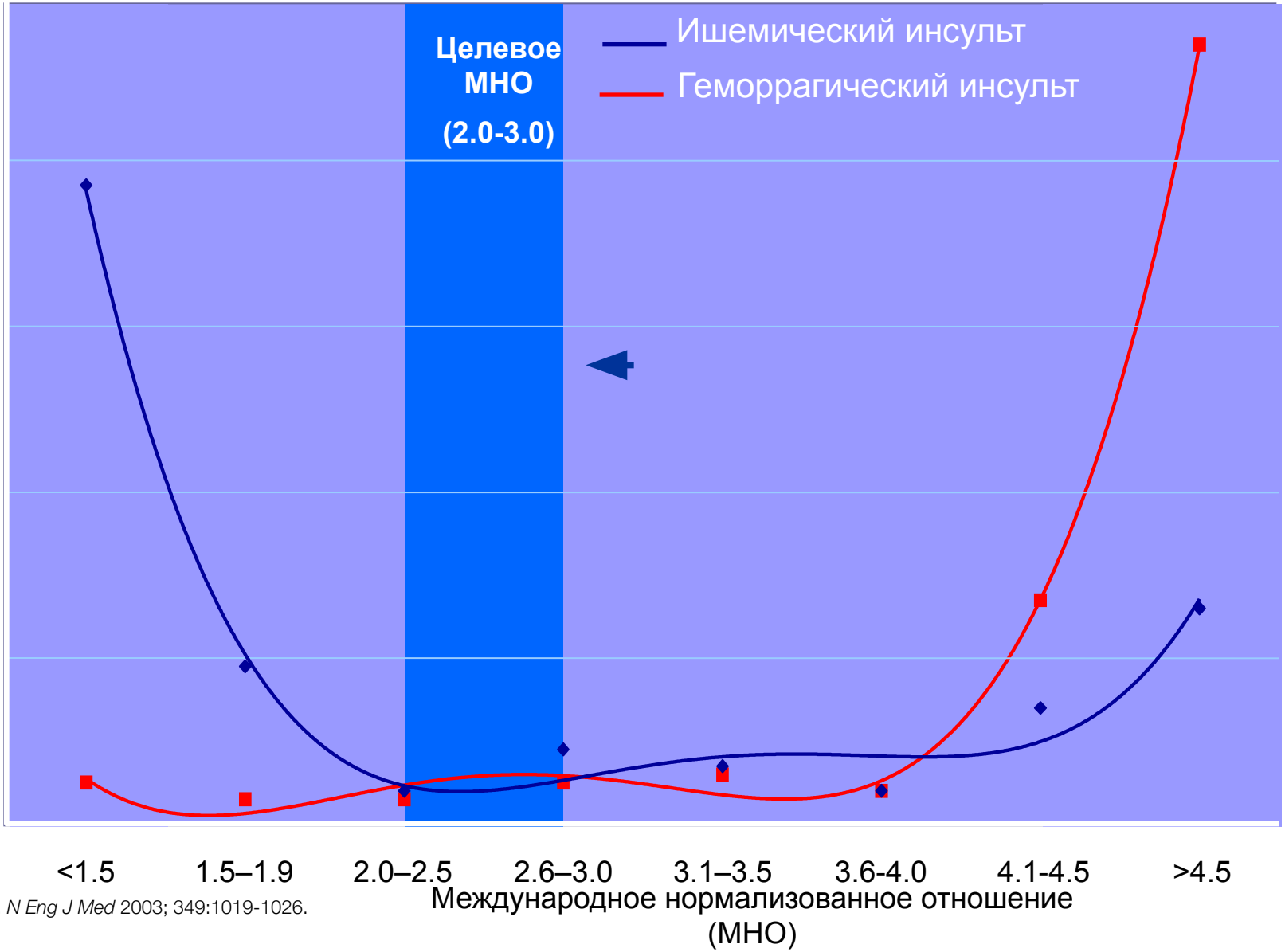
- Рецидив фибрилляции предсердий или прекращение приема из-за неэффективности или непереносимость

Вторичная конечная точка

- Амиодороноподобные побочные эффекты
- Повреждения щитовидной железы, печени, легких, неврологические, кожные, глазные или ЖК события
- Прекращение приема в силу любых побочных эффектов

Clinicaltrials.gov accessed 24/09.08 NCT00489736

Узкое терапевтическое окно АВК



1. Hylek EM, et al. *N Eng J Med* 2003; 349:1019-1026.

- **Риск возникновения фибрилляции предсердий у родственников больных ФП (1-я степень родства) возрастает в 1,8 раза.**
- **Если ФП у пациента моложе 60 лет, то риск возникновения ФП у его родственников (1-я степень родства) возрастает в 5 раз.**

- D. Arnar, S. Thrvaldson, T. Manoilo et al.

Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland.// Eur. Heart J.. – 2006.- V..27. – P. 708-712.

Препараты для удержания синусового ритма

I. Симптомов болезней сердца нет:

1. Пропафенон, 2. Соталол, 3. Амиодарон.

II. Выраженная ГЛЖ.

Амиодарон.

III. ИБС.

1. Соталол, 2. Амиодарон.

IV. СН.

Амиодарон.

Антиаритмические препараты I и III классов у больных с ишемическими и неишемическими поражениями миокарда и при сердечной недостаточности

Препарат	Исследование	Летальность по сравнению с плацебо
Флекаинид, Энкаинид, Этмозин	CAST	↑↑↑
I Класс в целом	Мета-Анализ Teo K.K et. al.	↑
d-Соталол	Julian	тенденция к снижению
Кордарон®	АТМА	Значительное снижение

Мерцательная аритмия

CTAF

Canadian Trial of Atrial Fibrillation

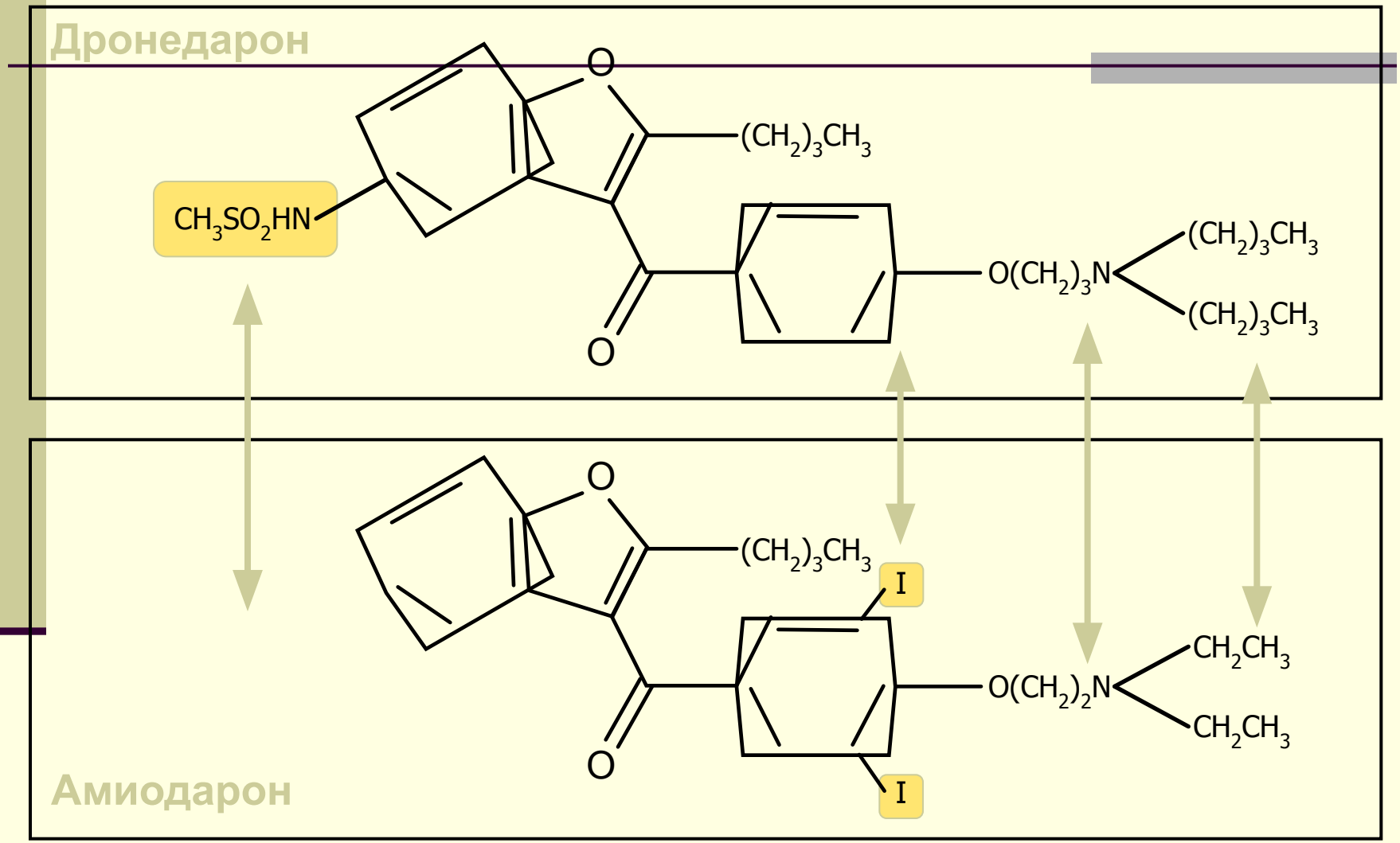
КОРДАРОН® для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий:

- Достоверно эффективнее Соталола или Пропафенона для сохранения синусового ритма у больных с МА
- Существенно более длительный безрецидивный период
- В низкой дозировке показал хорошую переносимость на протяжении всего периода наблюдения

Roy D. et al., N Engl J Med 2000;342:91320.

- Среди больных с впервые выявленной ФП низкий уровень ТТГ (латентный тиреотоксикоз) выявлен в 13% случаев.
- Среди госпитализированных больных с ФП низкий уровень ТТГ выявлен у 9,5%.
- S.J. Bonnema et. al. J. Clin. Endocrin. Metab. 2002: 87: 112-117/

Дронедарону свойственен ряд кардинальных структурных отличий от амиодарона

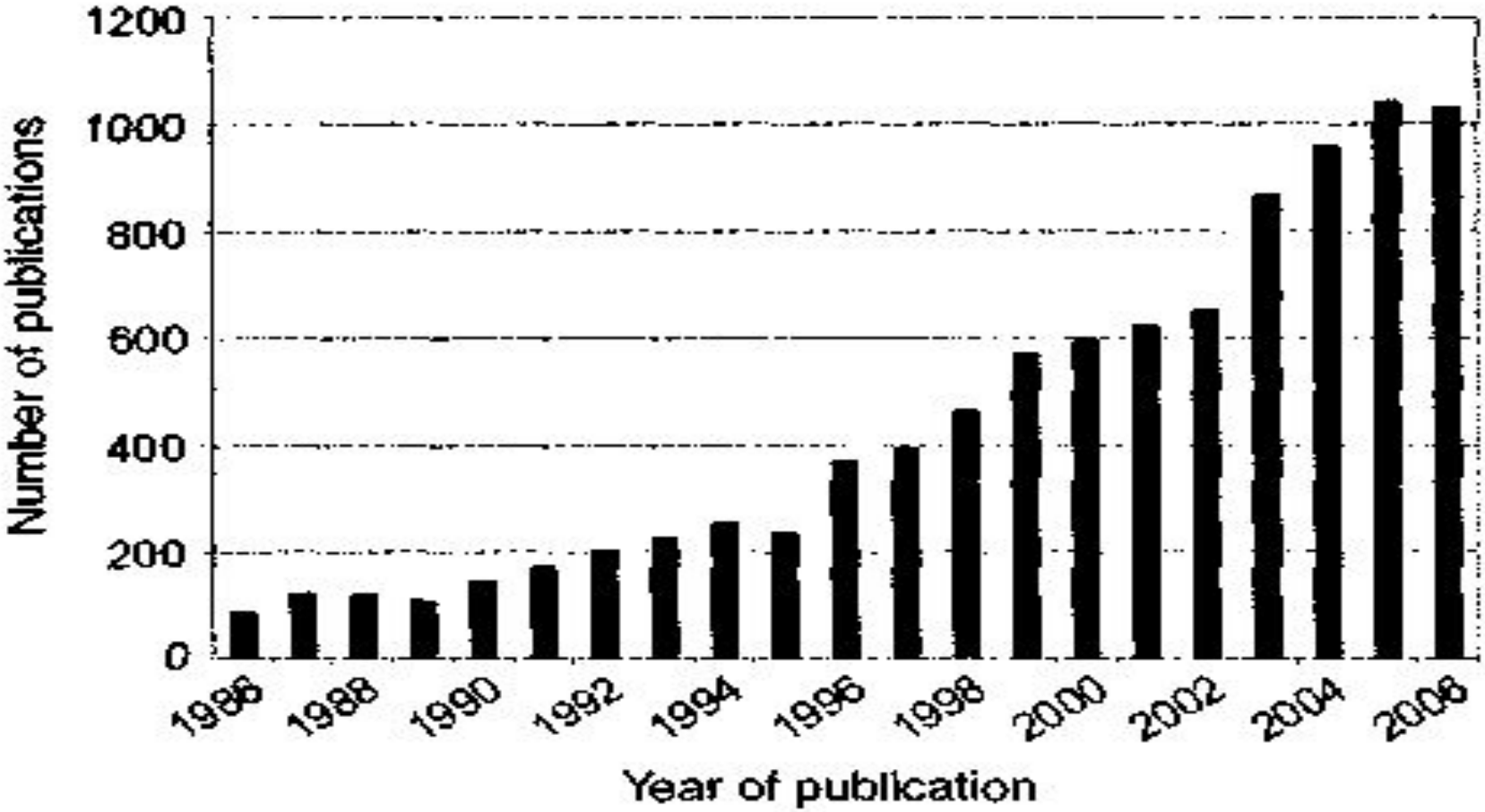


Kathofer *et al. Cardiovasc Drug Rev.* 2005;23(3):217-30.

- Среди больных > 60 лет тиреотоксикоз на фоне приема амиодарона развивается в 17% случаев, а гипотиреоз – в 19,5%.

Г. А. Чумакова с соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, т. 5, № 6, с. 18-19.

Количество публикаций по фибрилляции предсердий в 1986- – 2006 гг (Pubmed website))



R. Nieuwlaat et. al Atrial fibrillation in the real world: undecided issues. Eur Heart J. Supplement 1. v.9, p.1127-1135.

- ***Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз развивается в 3 раза чаще у мужчин по сравнению с женщинами. Амиодарон-индуцированный гипотиреоз чаще возникает у женщин.***
- ***Диагноз латентного амиодарон-индуцированного гипотиреоза устанавливается при повышении ТТГ (>20 мЕд/л).***
- ***Диагноз амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза устанавливается при снижении ТТГ < 0,4. ТТГ в норме - диагноз тиреотоксикоза исключен. Повышение уровня Т4 свидетельствует о манифестации тиреотоксикоза.***
- ***<u>Но изменение только лабораторных показателей не является основанием для отмены амиодарона (ведение совместно с эндокринологом).</u>***
- ***Клиническими проявлениями тиреотоксикоза могут быть возобновление пароксизмов ФП, а также декомпенсация ИБС (увеличение ФК стенокардии, нестабильная стенокардия, проявления СН).***

- **Guidelines for the management of atrial fibrillation**

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

ПО ДАННЫМ FRAMINGHAM HEART STUDY, ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ СОСТАВЛЯЕТ:

1:4

1:6

- При отсутствии ИБС и ХСН

Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Circulation. 2004; 110(9):1042-1046