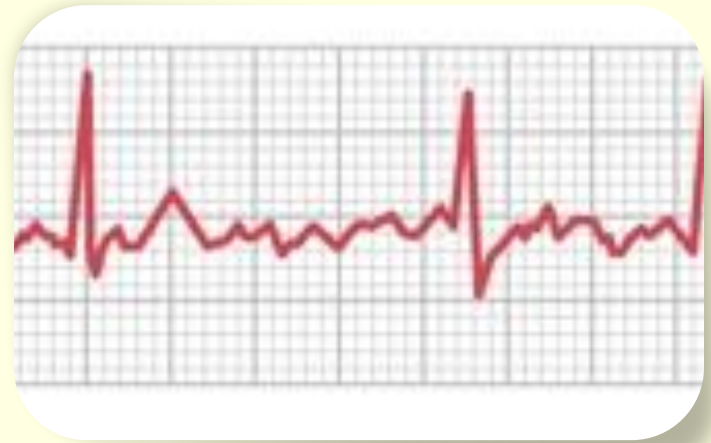


В. А. Шульман

- *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 в половине случаев ФП не диагностируется (латентная ФП).
- 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.

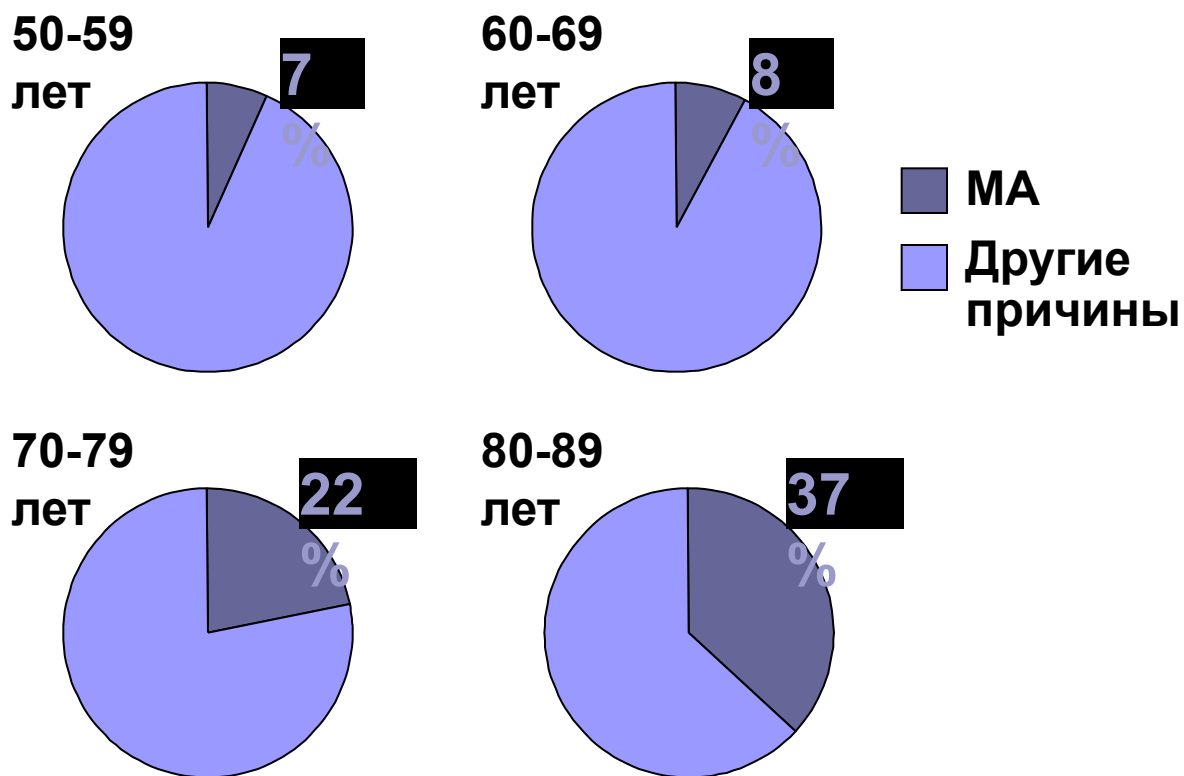


Распространенность фибрилляции предсердий в настоящем и будущем

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



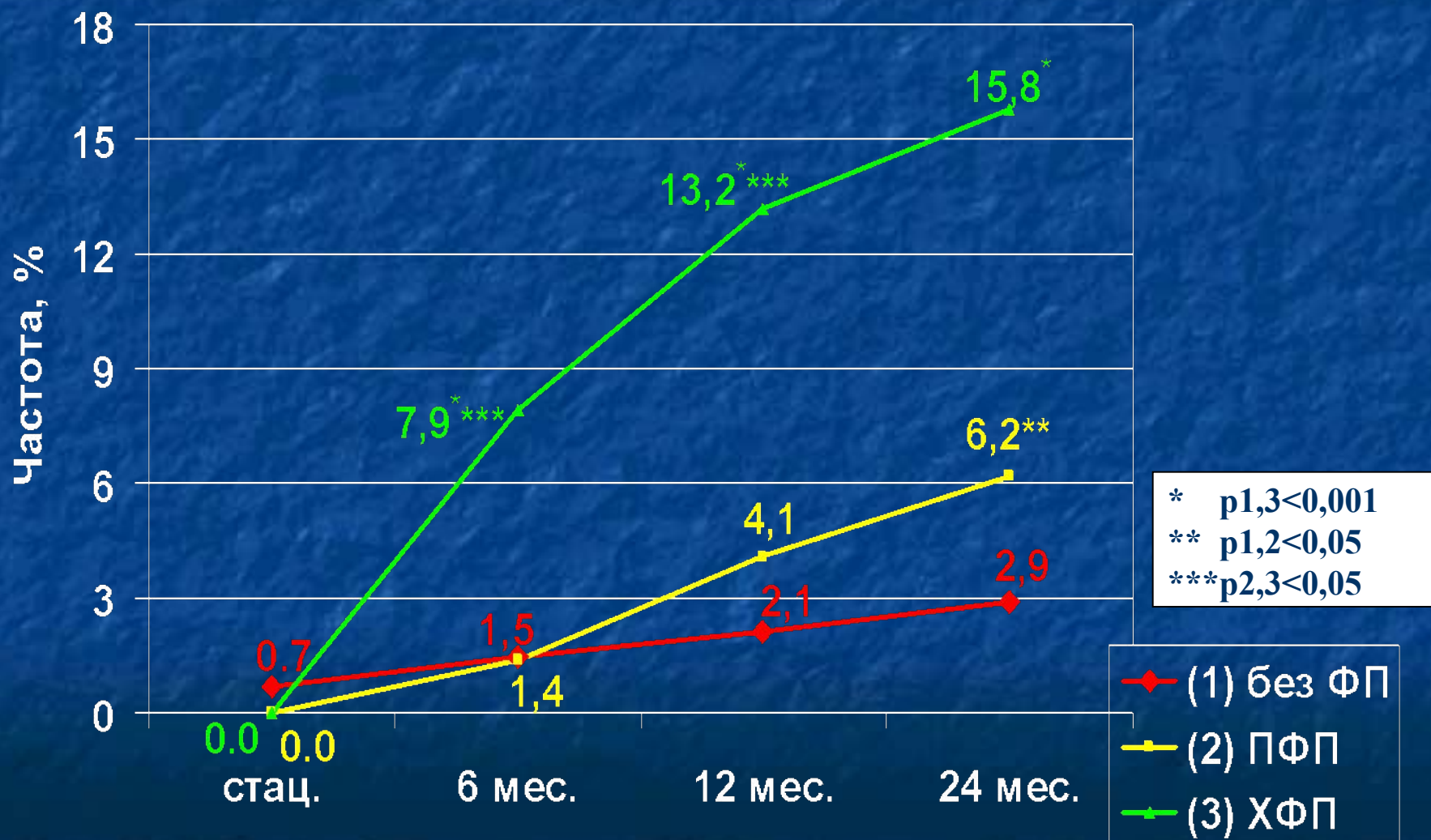
Процент инсультов, связанных с МА в общей когорте причин инсультов



(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»

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



Типы фибрилляции предсердий (ФП) (ESC 2010)

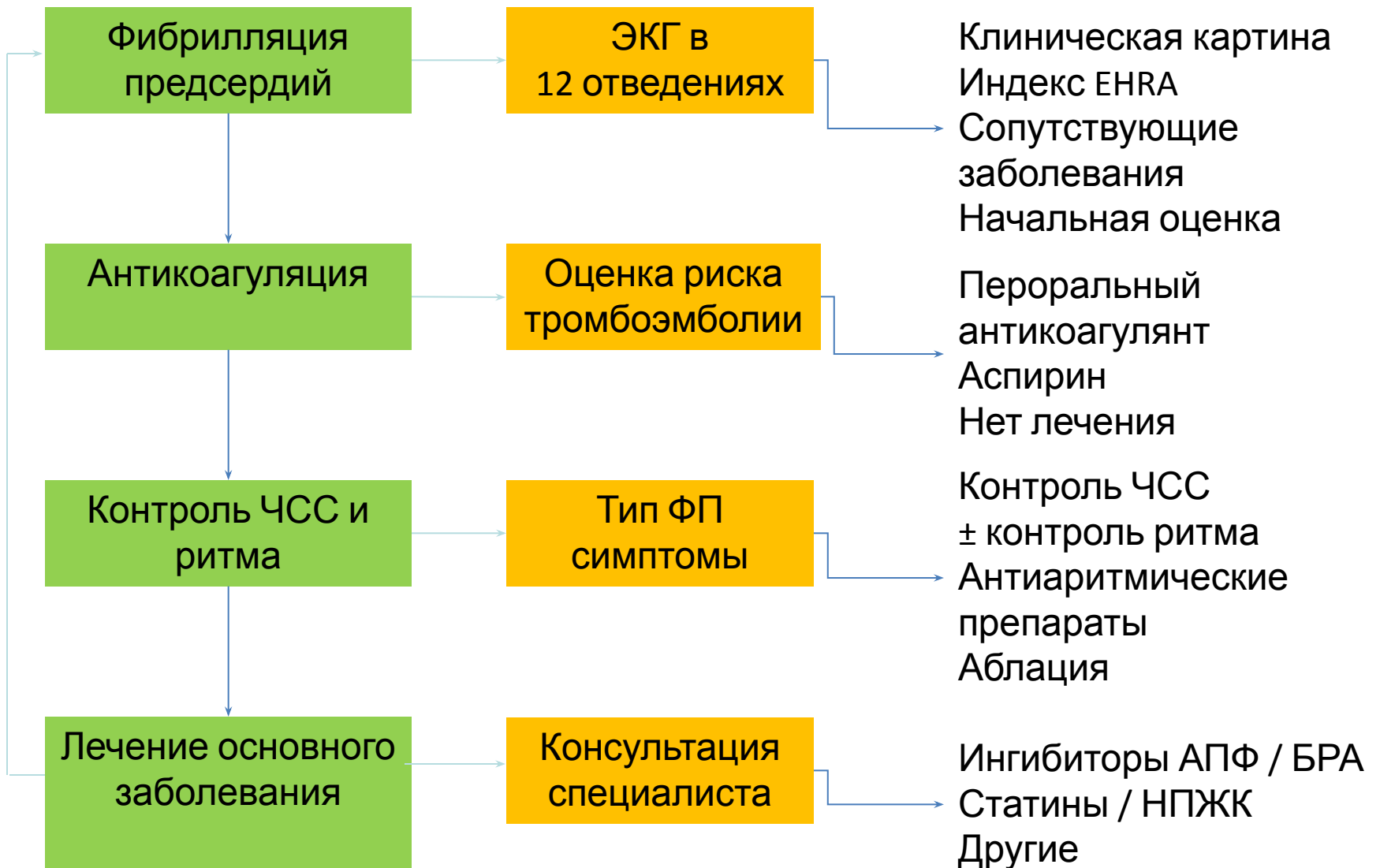
- 1. Впервые выявленная ФП.
- 2. Пароксизмальная ФП (синусовый ритм восстанавливается самостоятельно в течение 2-7 дней).
- 3. Персистирующая ФП (длительность эпизода ФП > 7 дней, самостоятельно не восстанавливается).
- 4. Длительно персистирующая ФП (длительность ФП \geq 1 года и выбрана стратегия контроля 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 (CHADS₂)

| Критерии CHADS ₂ | Баллы |
|--------------------------------|-------|
| Предшествующий инсульт или ТИА | 2 |
| Возраст > 75 лет | 1 |
| Артериальная гипертензия | 1 |
| Сахарный диабет | 1 |
| Сердечная недостаточность | 1 |

Индекс CHA₂DS₂-VAS_c

| Фактор риска | Баллы |
|---|----------|
| Сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ | 1 |
| Артериальная гипертензия | 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 $CHA_2 DS_2-VAS$ | 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% |

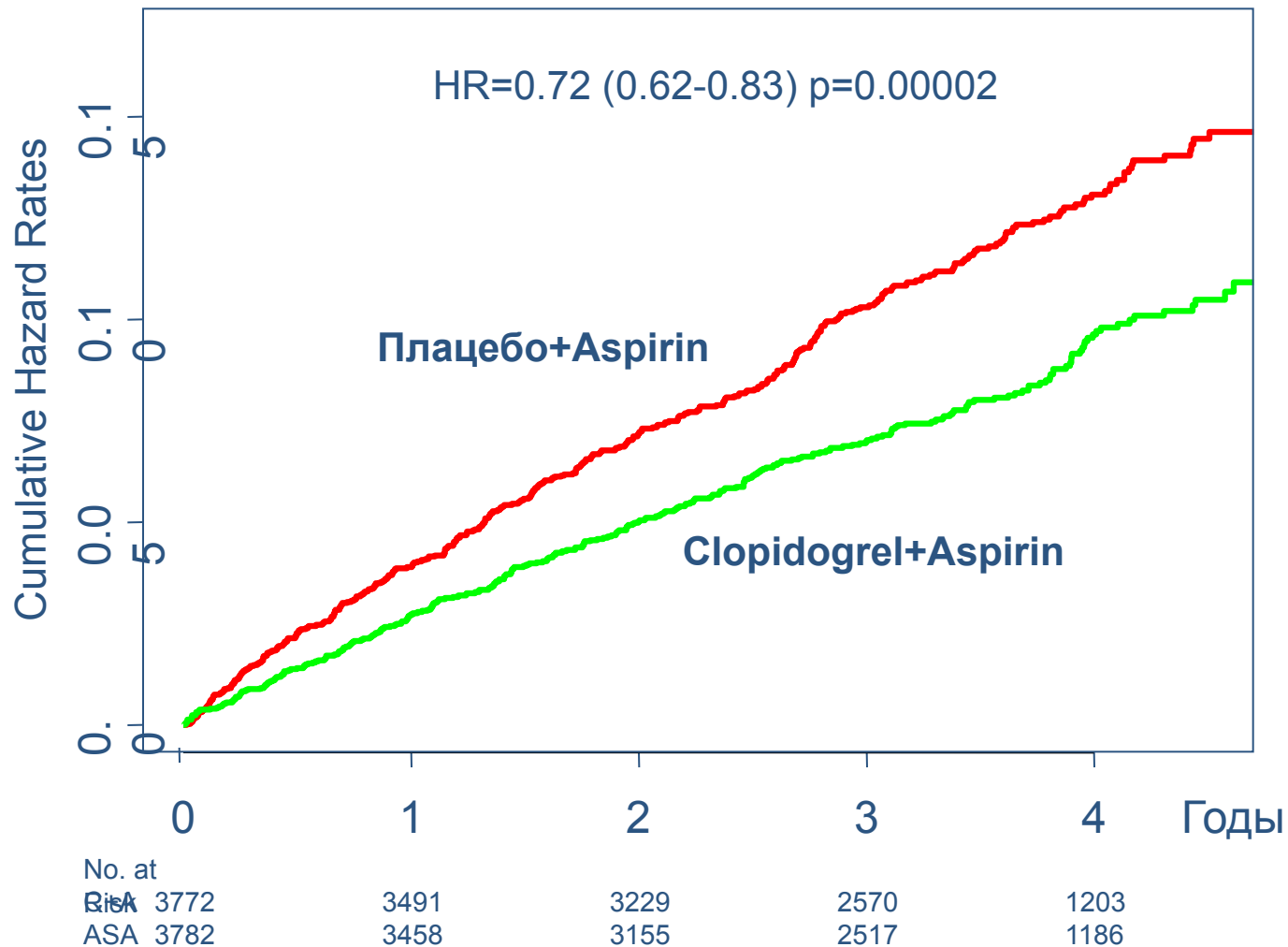
Индекс риска кровотечений HAS-BLED

| 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 | | |

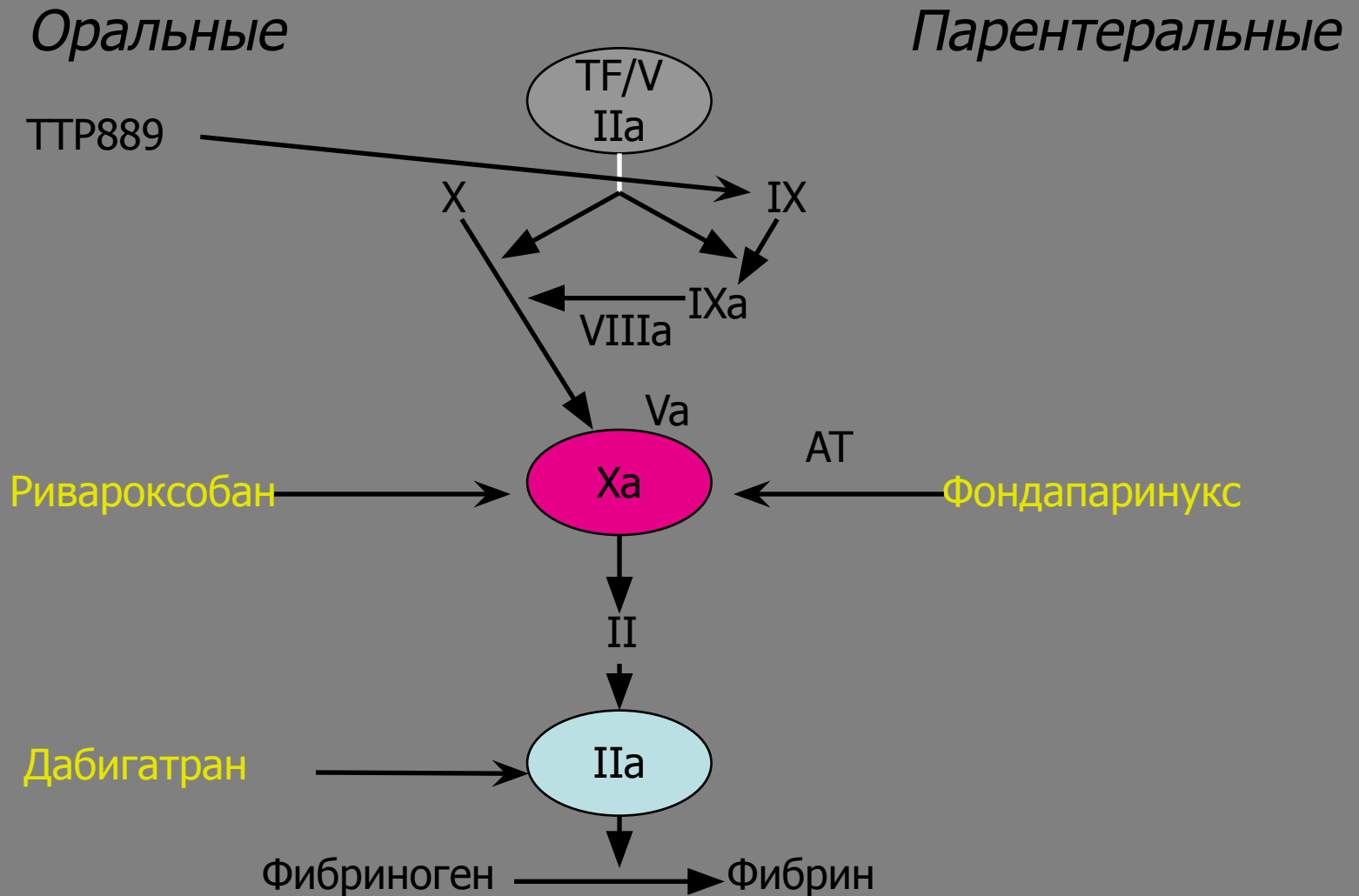
Рекомендации по антитромбоцитарной терапии фибрилляции предсердий с использованием шкалы $CHA_2DS_2 - VAS_c$

- 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 $\geq 3,5$.

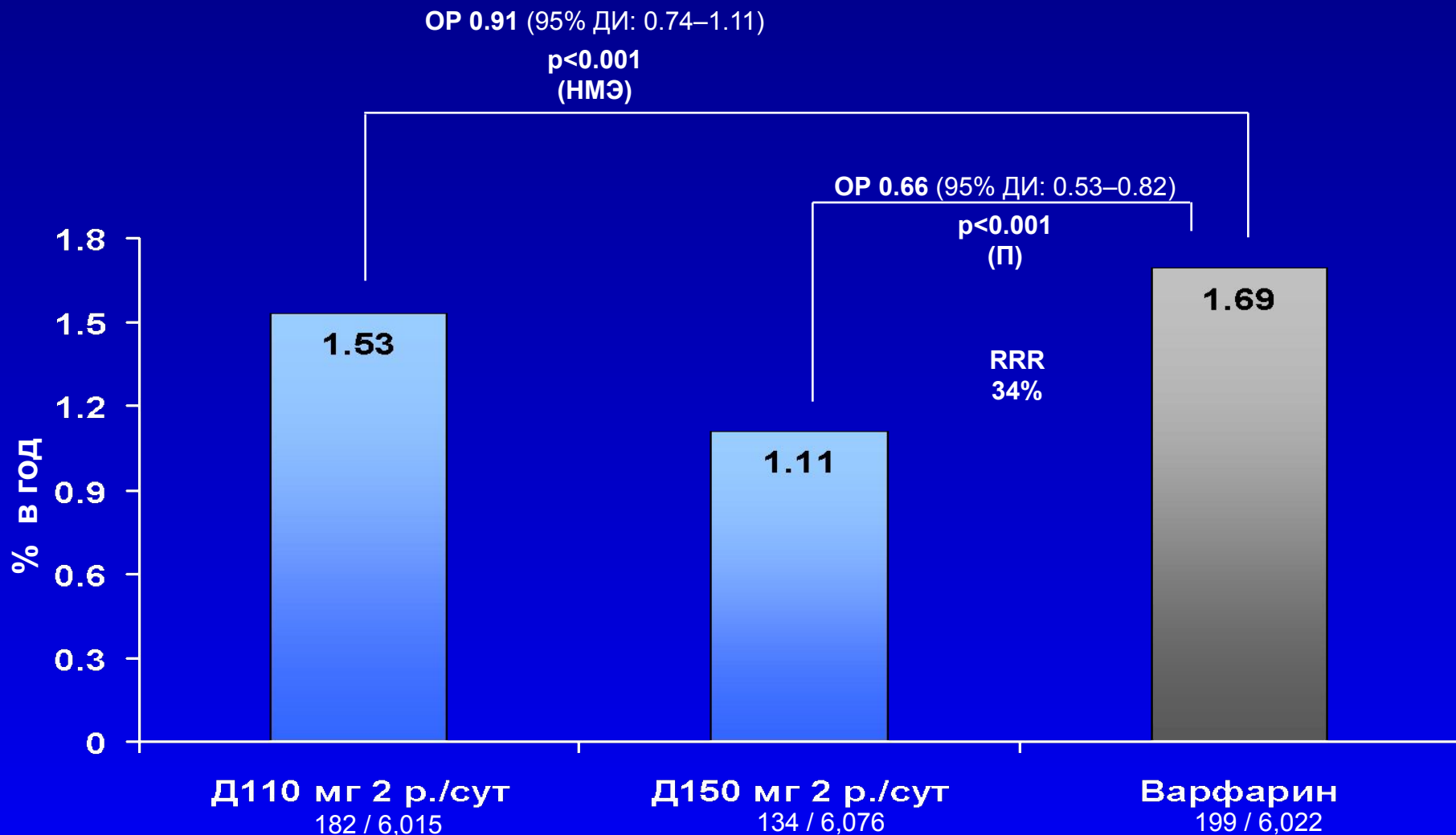
Инсульты



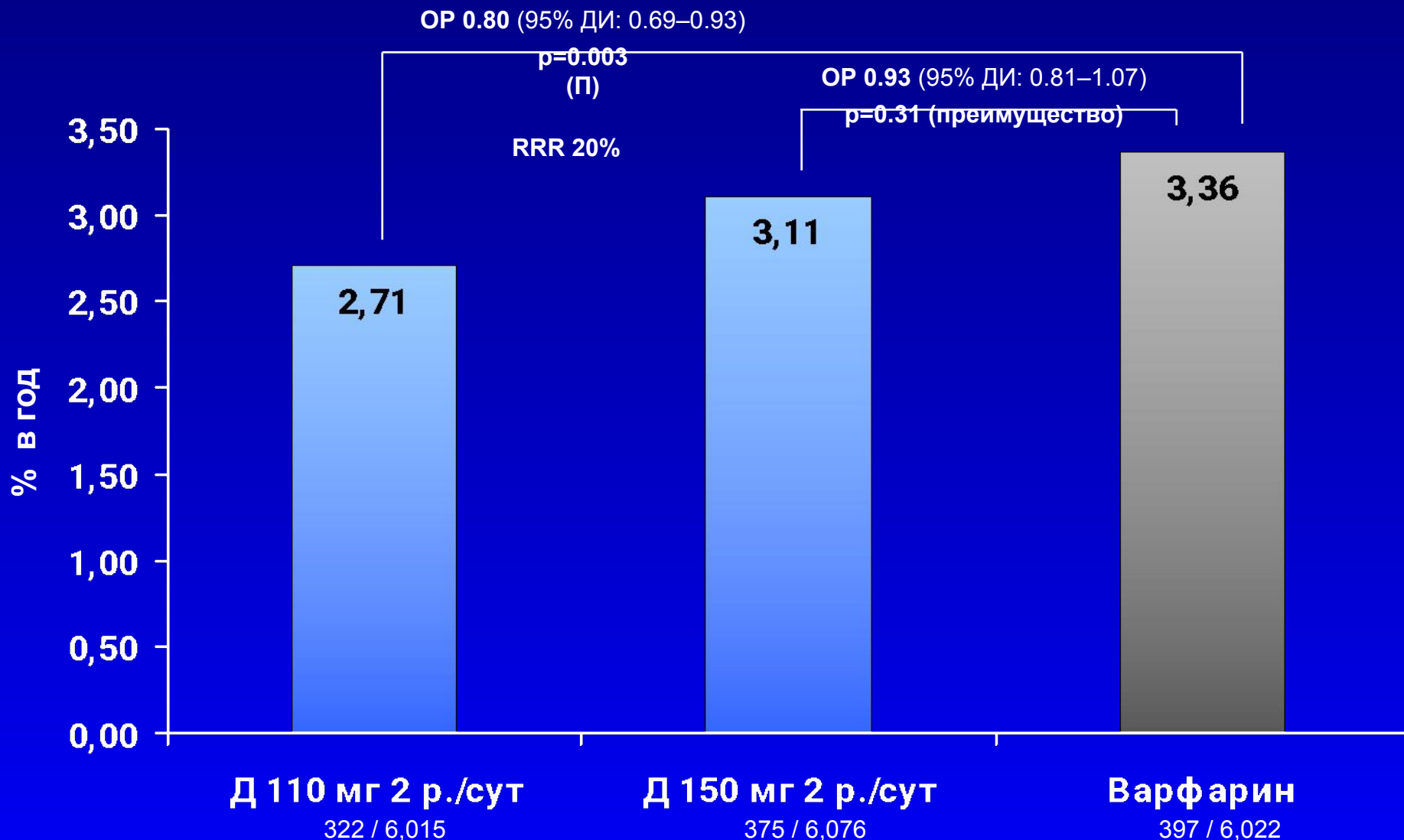
Новые антикоагулянты



Инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка)



Частота больших кровотечений



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

**1. 1с класс: пропafenон.
III класс: амиодарон.**

2. Менее эффективные или недостаточно изученные препараты:

**1a класс: дизопирамид, прокаинамид.
II класс: соталол.**

Медикаментозная кардиоверсия при недавно развившейся ФП

Недавно развившаяся ФП (<48 ч)

Нестабильная гемодинамика

Да

Электрическая
кардиоверсия

Нет

Органическое
заболевание сердца

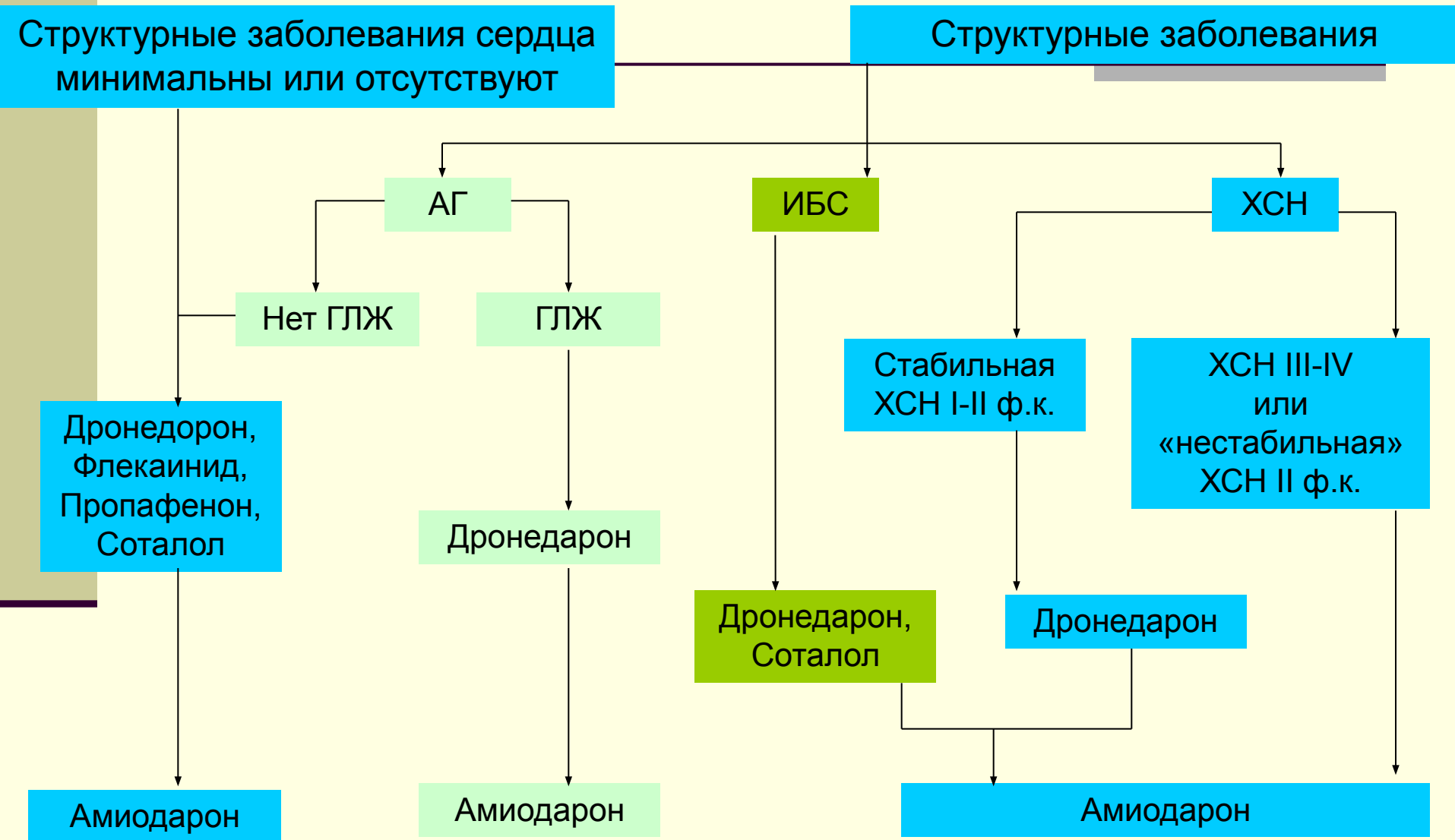
Да

Амиодарон в/в

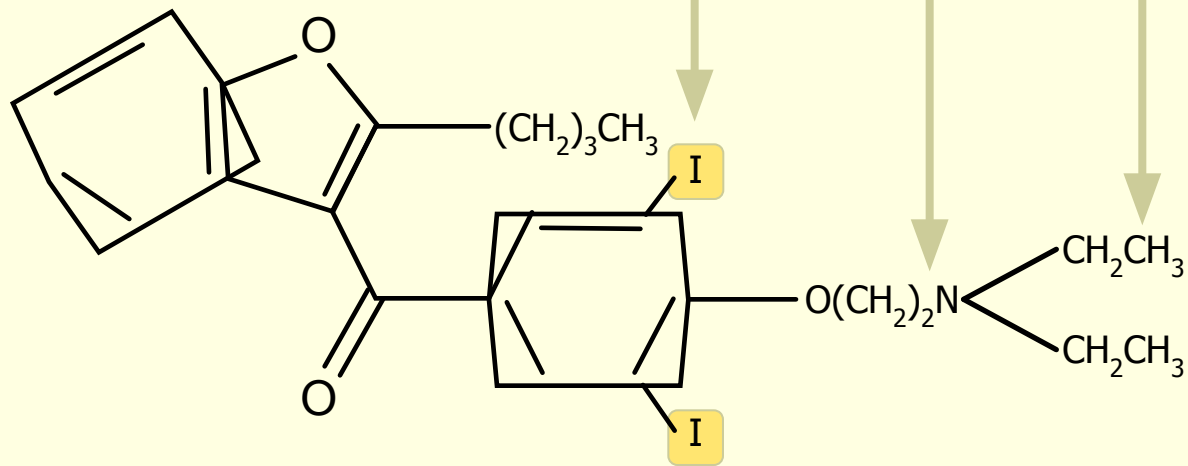
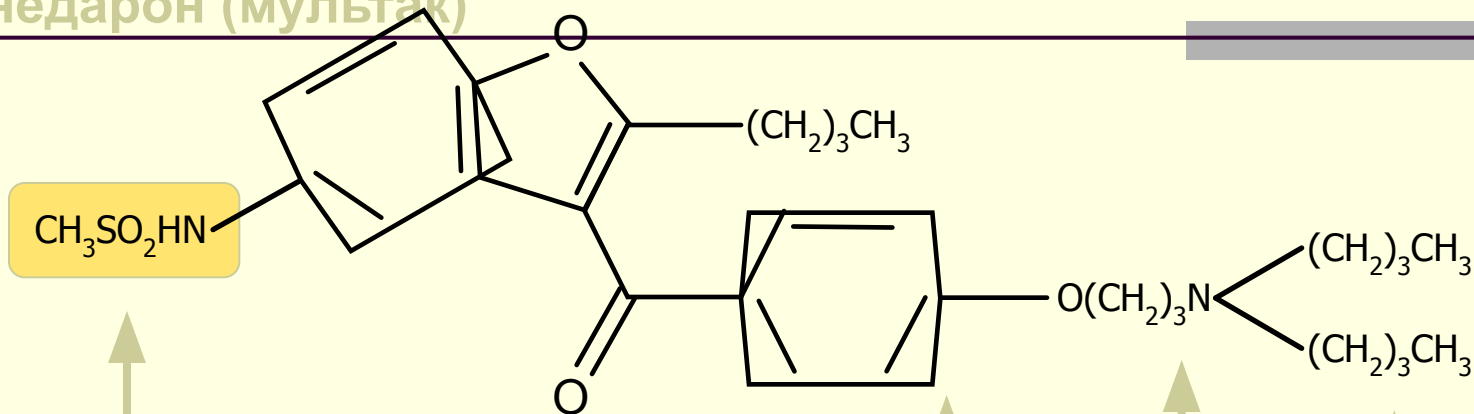
Нет

Флекаинид
или
Пропафенон в/в

Протекторная антиаритмическая терапия при ФП



Дронедарон (мультак)



Амиодарон

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

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

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

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

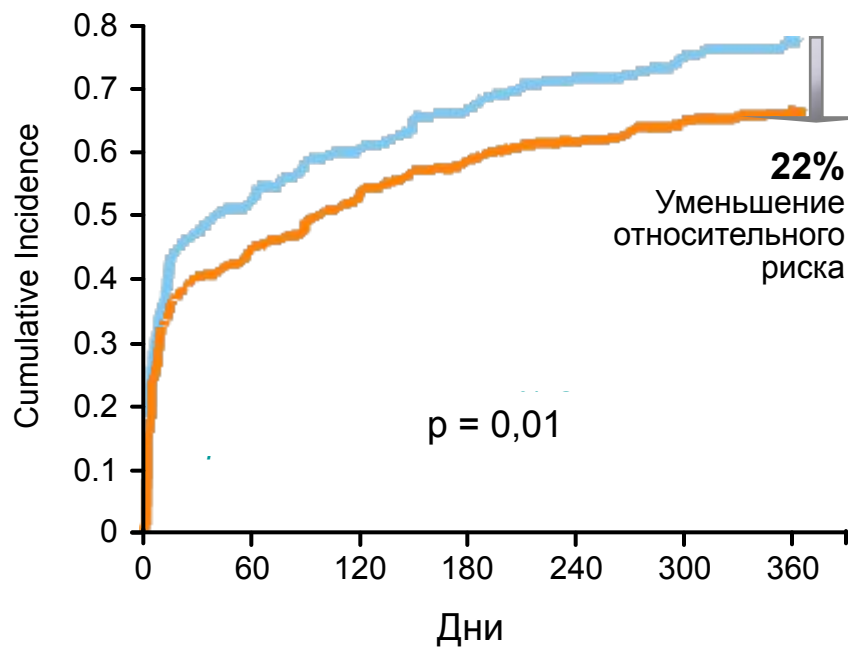
ERATO
N=160 (Europe)
400 mg x 2 vs плацебо
Контроль ЧСС

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

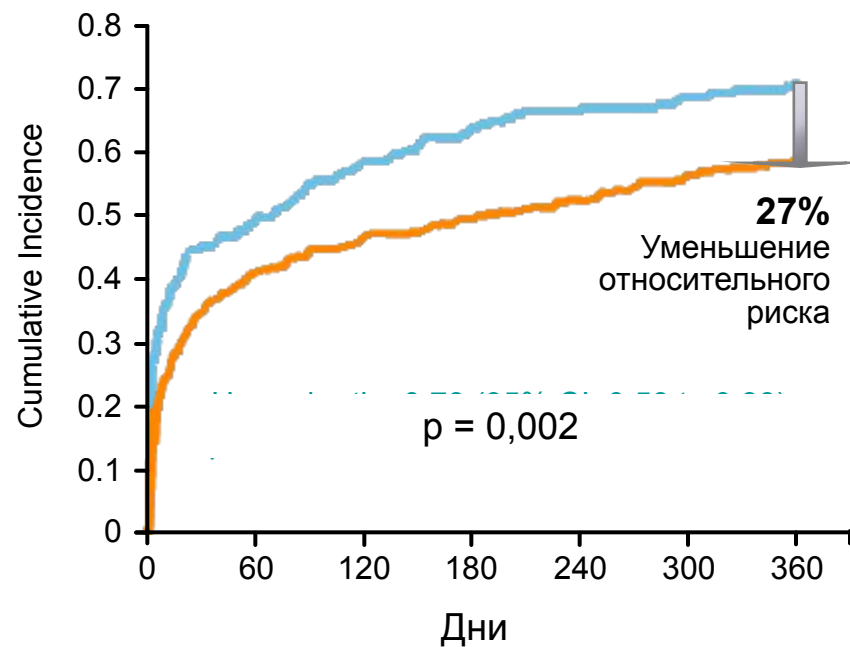
ANDROMEDA
N=627/1000
400 mg x 2 vs плацебо
Заболеваемость/Смертность
при ХСН

Дронедарон достоверно удлиняет время до первого рецидива ФП

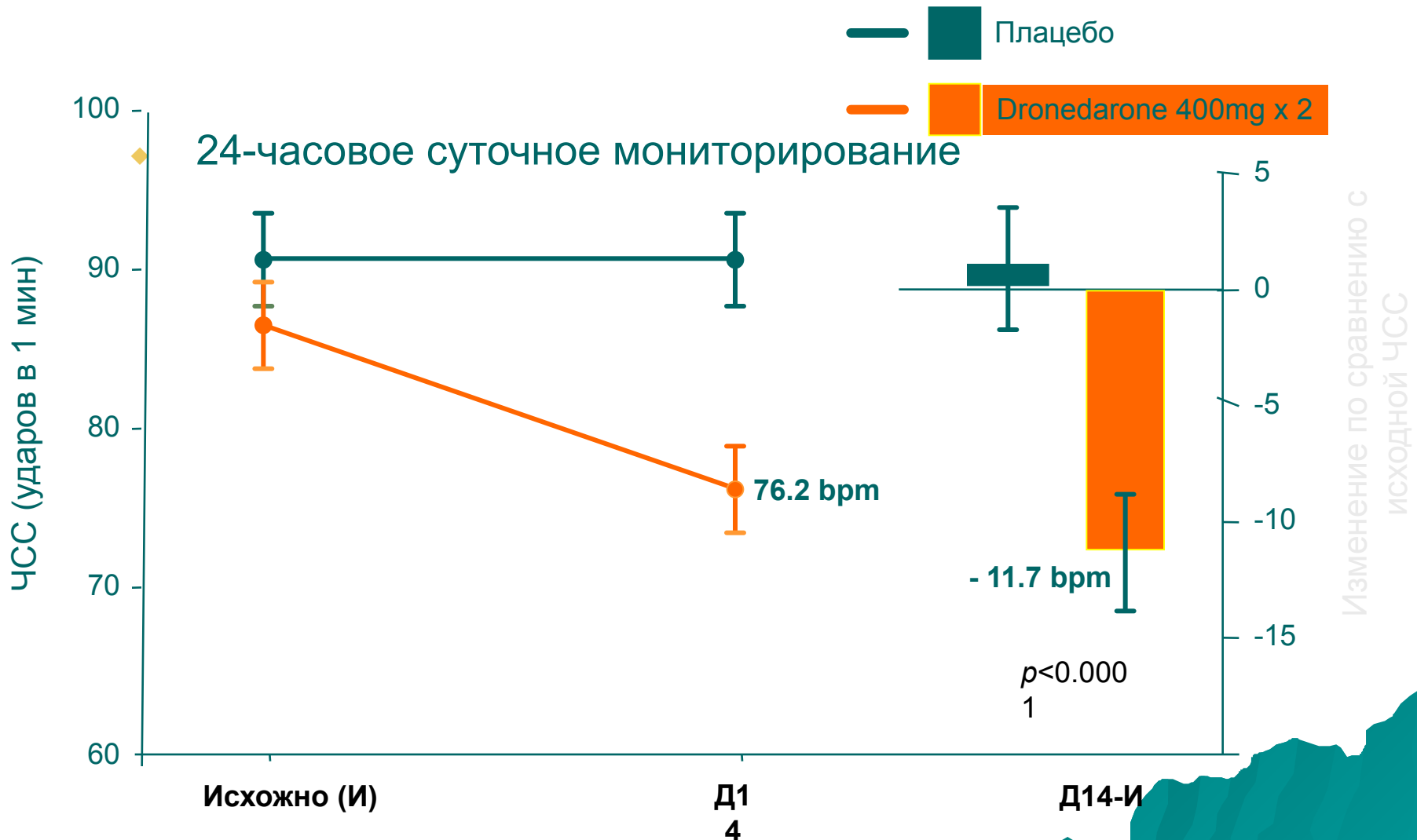
EURIDIS



ADONIS



ERATO: Дронедарон достоверно уменьшал частоту сердечных сокращений



ATHENA

A placebo-controlled, double-blind, parallel arm **T**rial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular **H**ospitalization or death from any cause in pati**EN**ts with **A**trial fibrillation/atrial flutter (AF/AFL)

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

Цель

■ Оценка эффективности и безопасности назначения дронедарона в дозе 400 мг x 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.

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**

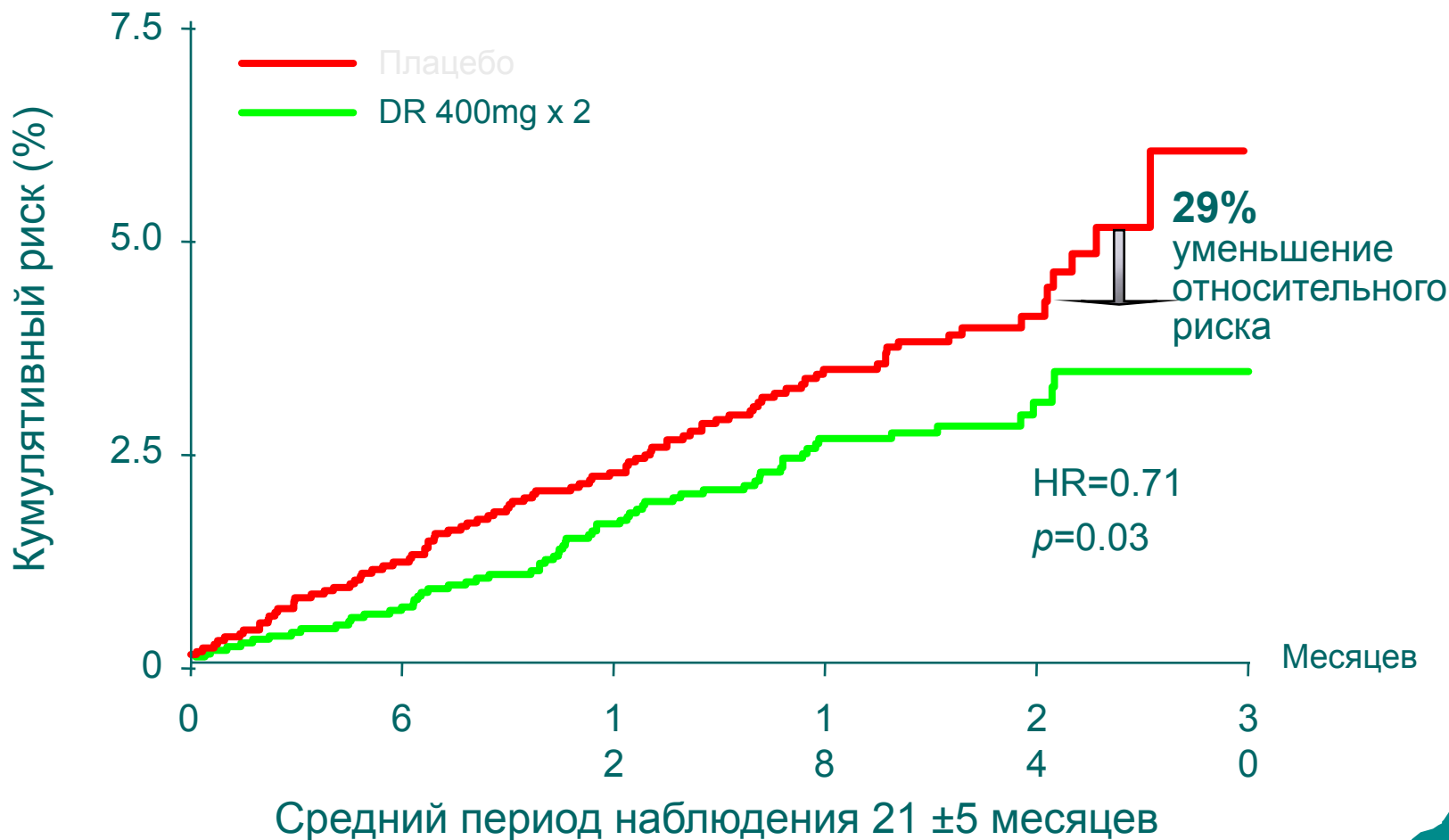
ИССЛЕДОВАНИЕ АТНЕНА. РЕЗУЛЬТАТЫ.

Смерть от любых причин



| | | | | | | |
|-----------|------|------|------|------|-----|---|
| Плацебо | 2327 | 2290 | 2250 | 1629 | 636 | 7 |
| ДР 400 мг | 230 | 2274 | 2240 | 1593 | 615 | 4 |

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



ИССЛЕДОВАНИЕ АТНЕНА. РЕЗУЛЬТАТЫ.

Аритмическая смертность.



| Группа | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |
|----------|------|------|------|------|-----|----|
| Плацебо | 2327 | 2290 | 2250 | 1629 | 636 | 7 |
| ДР 400mg | 2307 | 2274 | 2240 | 1593 | 615 | 4 |

ИССЛЕДОВАНИЕ АТЕНА. РЕЗУЛЬТАТЫ.

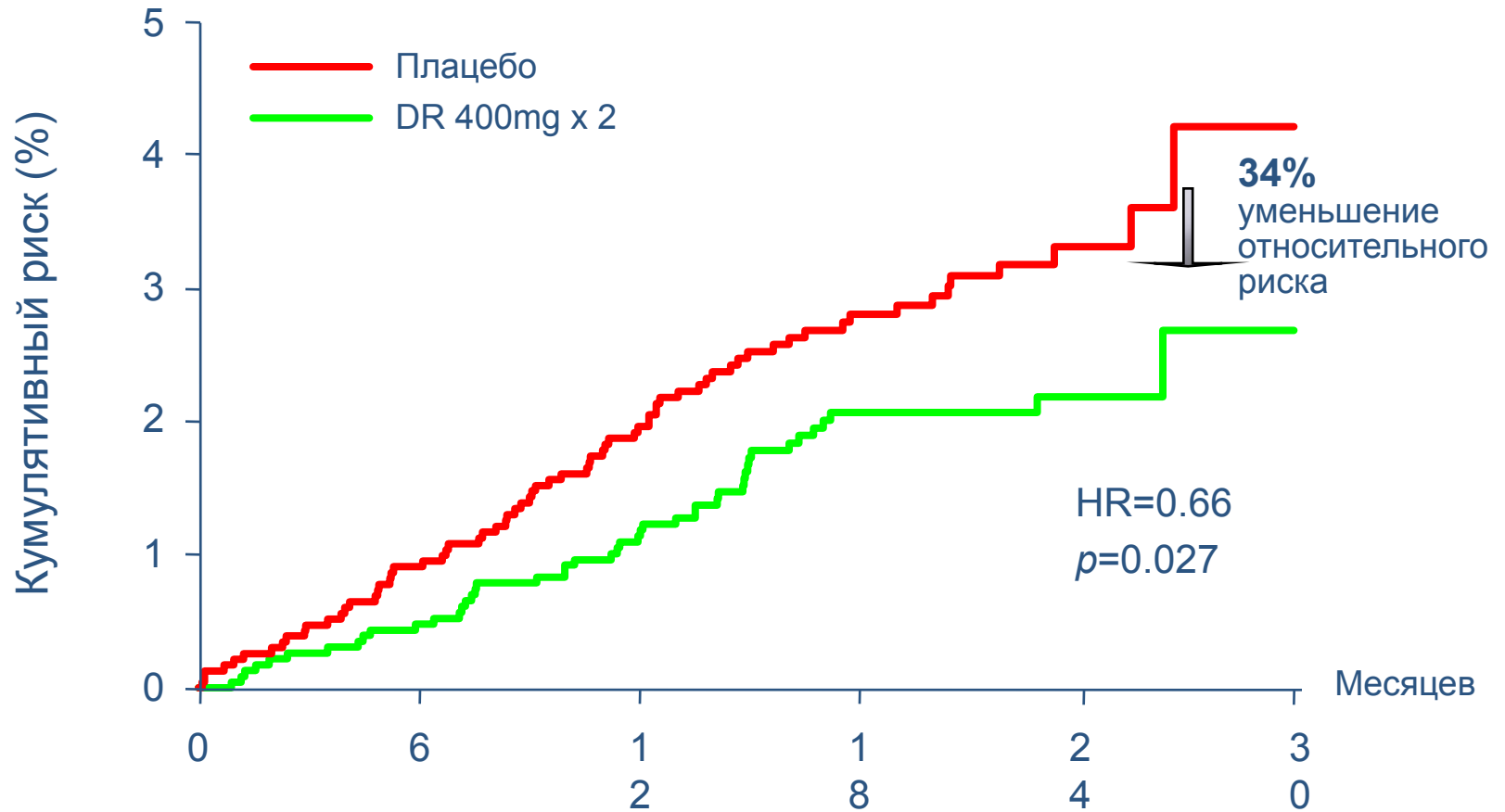
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистой причиной.



| Group | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |
|----------|------|------|------|------|-----|----|
| Плацебо | 2327 | 1858 | 1625 | 1072 | 385 | 3 |
| ДР 400мг | 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%



-
- 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

Фибрилляция предсердий

Неактивный образ жизни

Дигоксин

Активный образ жизни

Сопутствующие заболевания

Нет или АГ

β -блокатор
Дилтиазем
Верапамил
Дигоксин

ХСН

β -блокатор
Дигоксин

ХОБЛ

Дилтиазем
Верапамил
Дигоксин
Селективный β -блокатор

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И АРИТМОГЕНЕЗ

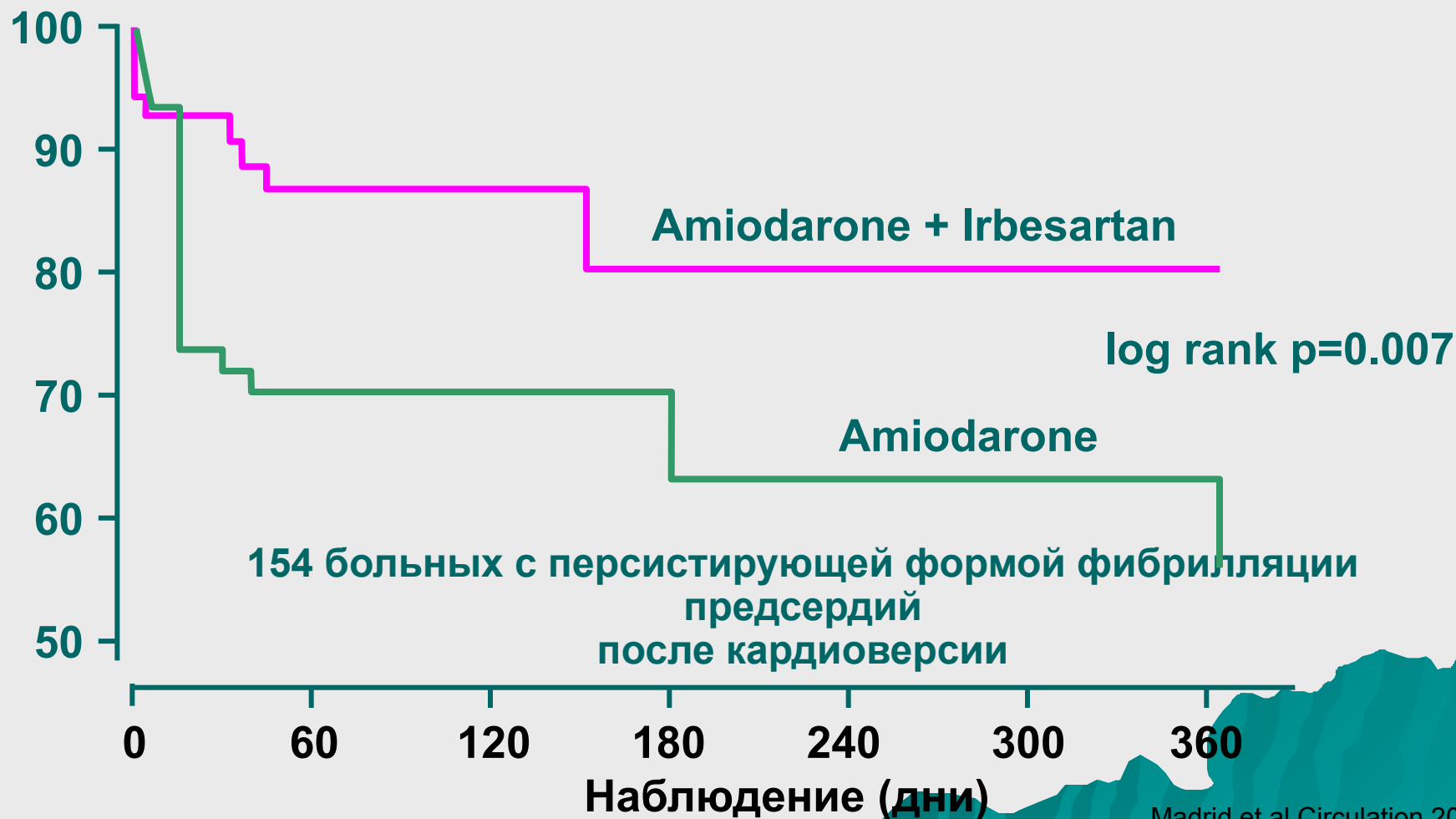
АКТИВАЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ



Блокада рецепторов ангиотензина II и вторичная профилактика фибрилляции предсердий

Больные без рецидивов ФП

%



-
- «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

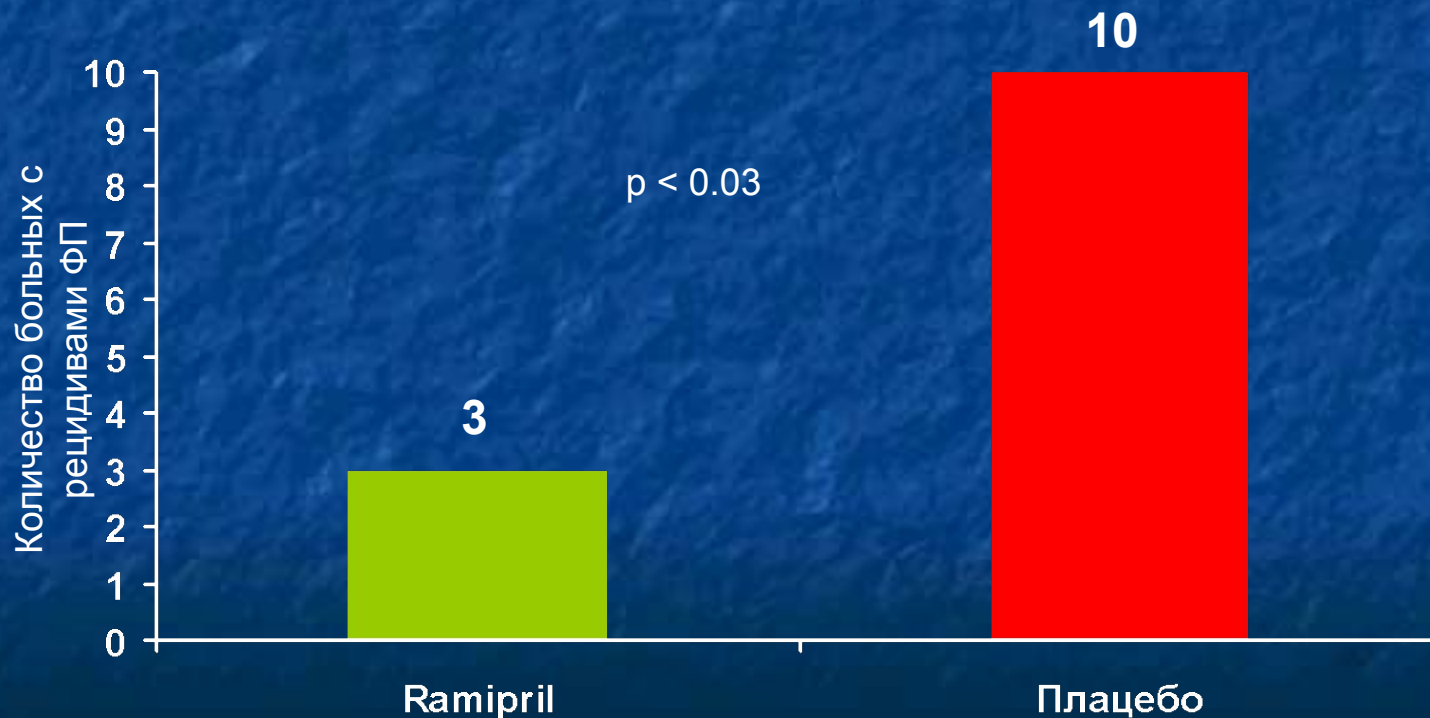
- Первичная конечная точка
 - Комбинация сердечно-сосудистой госпитализации и смерти от любой причины

- Вторичные конечные точки
 - Смерть от любой причины
 - Сердечно-сосудистая смерть
 - Госпитализация по поводу сердечно-сосудистой патологии

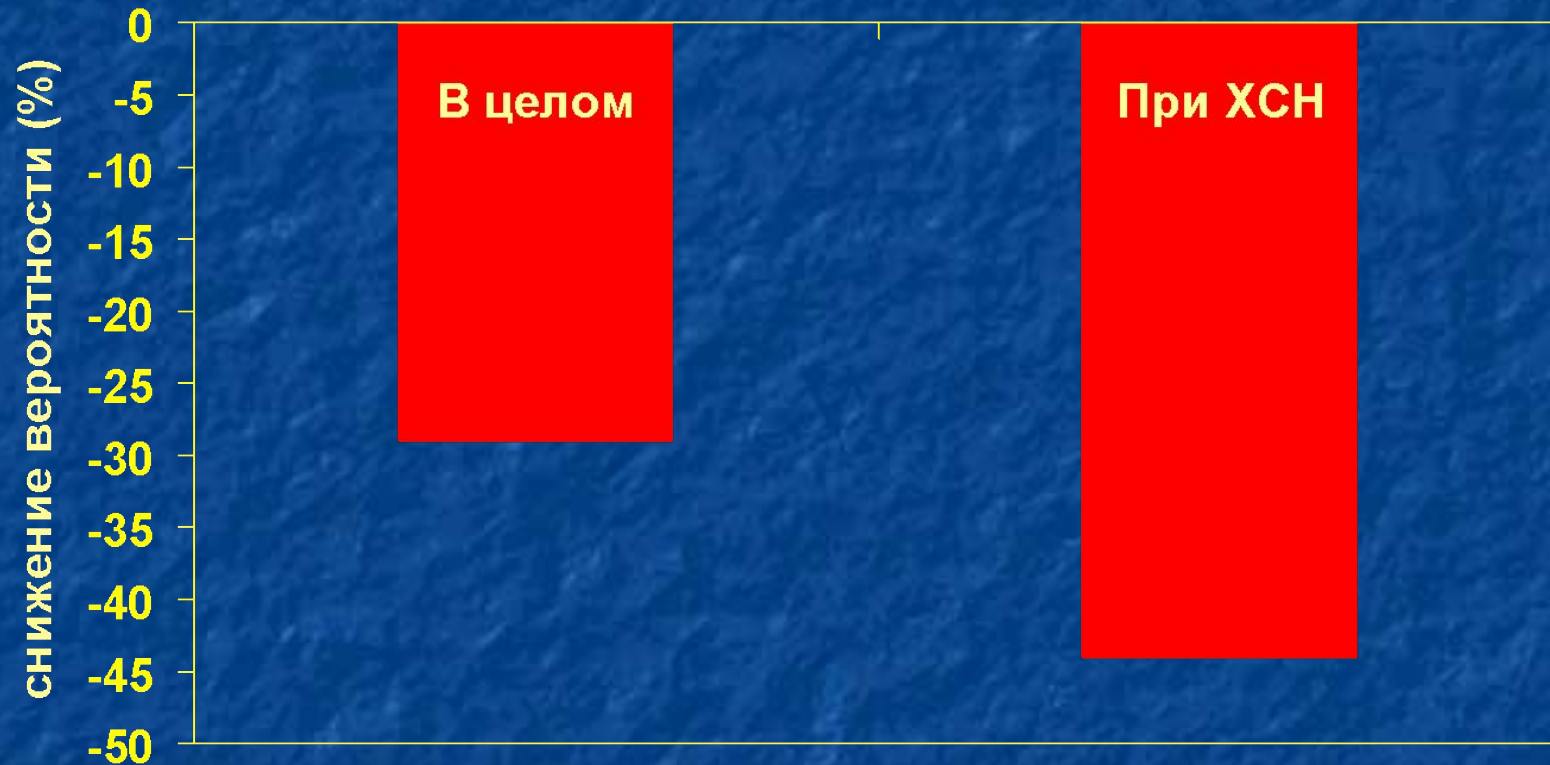
- Конечная точка для оценки безопасности
 - Частота нежелательных событий, связанных с началом лечения, в том числе всех побочных

Эффективность рамиприла во вторичной профилактике «Ione» ФП

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

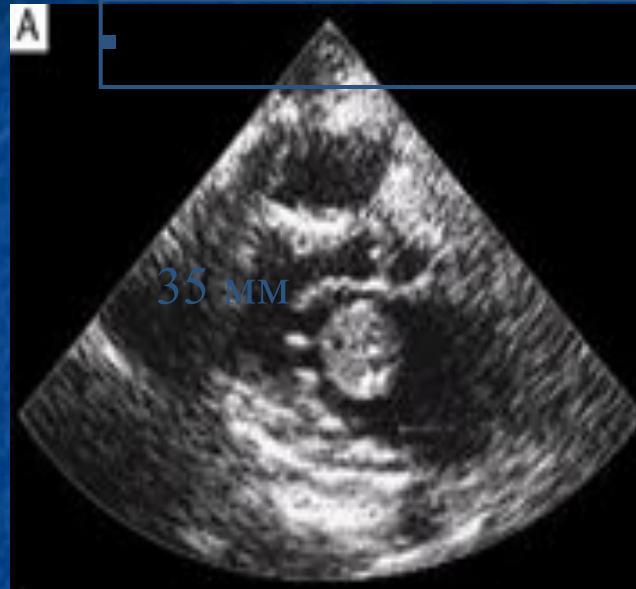


БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРЕДОТВРАЩАЮТ ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ (мета-анализ, 11 клинических исследований, 56308 больных)




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

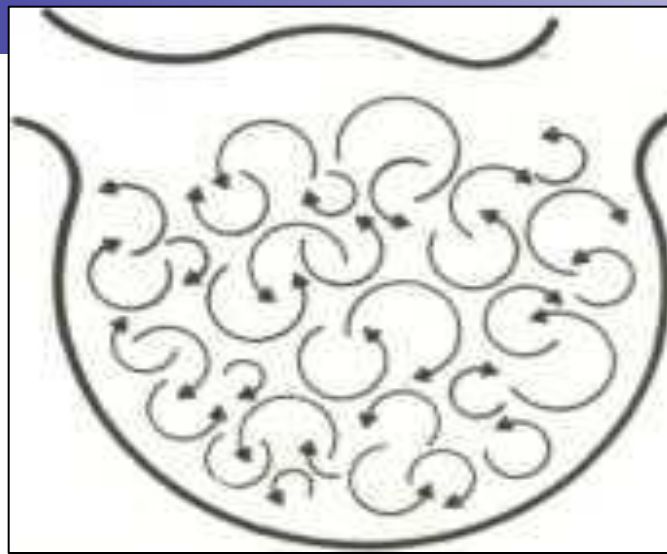
Тромб в левом предсердии при фибрилляции предсердий

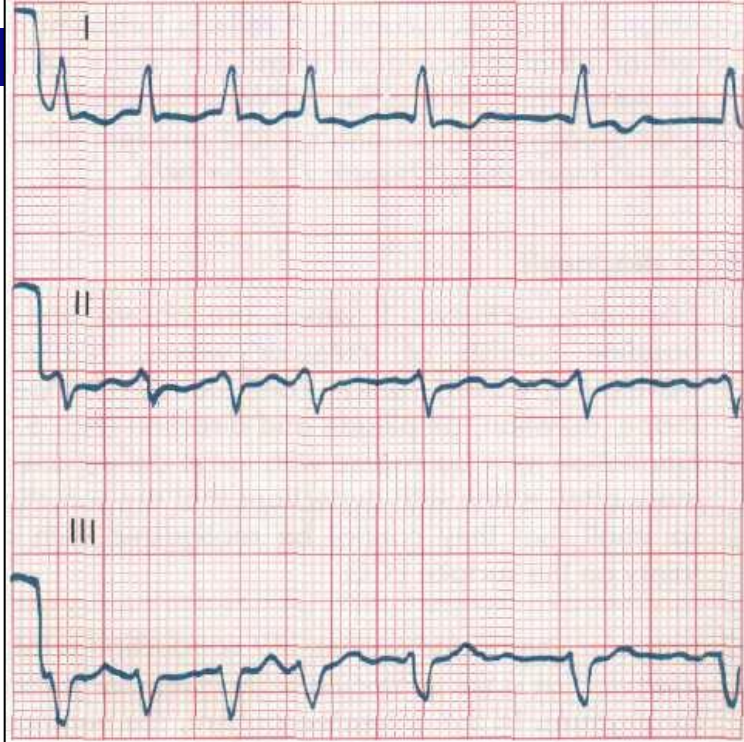


Профилактика
тромбэмболий при
фибрилляции
предсердий.

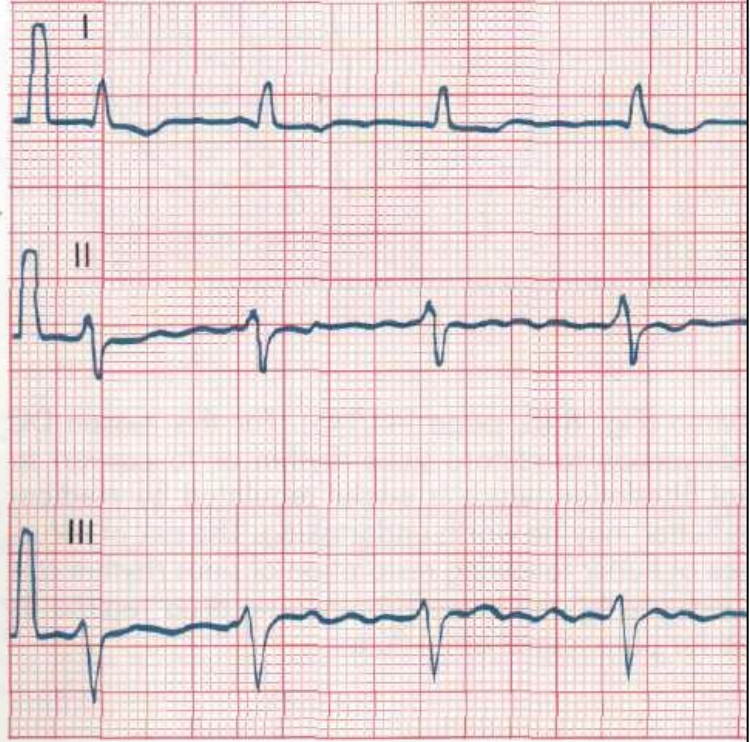


- 
- Метаанализ 29 исследований показал, что аспирин снижает риск возникновения инсульта при ФП на 22%, варфарин – на 64%.
 - R. Hart, L. Pearce, M. Aguilar Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. // Ann. Intern. Med.. – 2007. - V. 146. – 857-867.





A

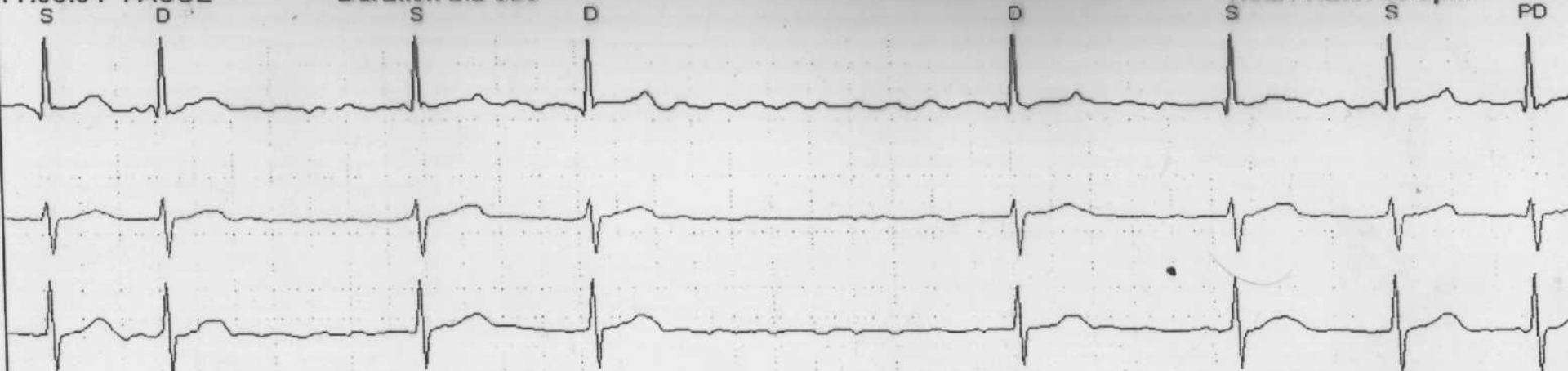


B

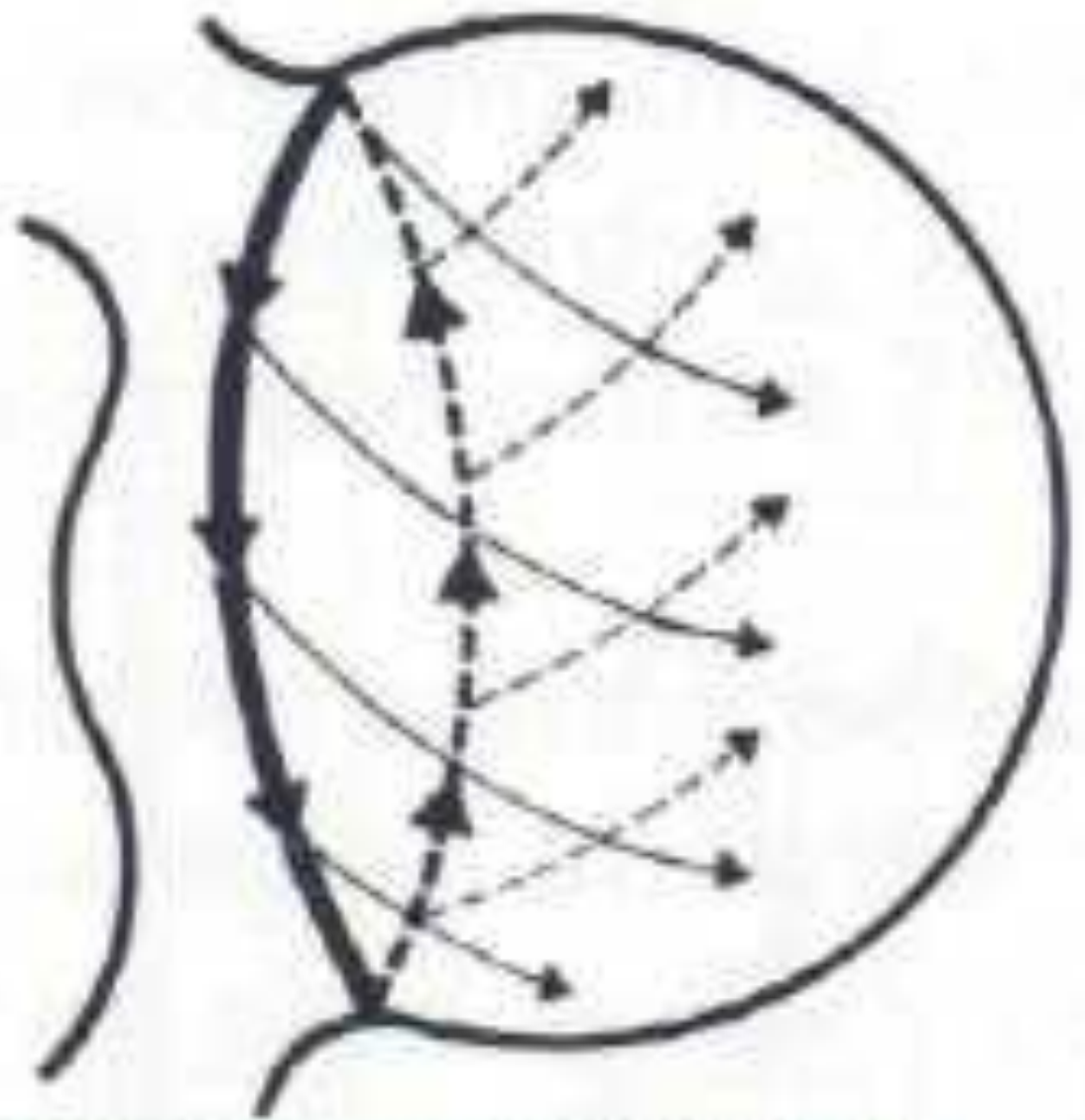
11:06:34 PAUSE

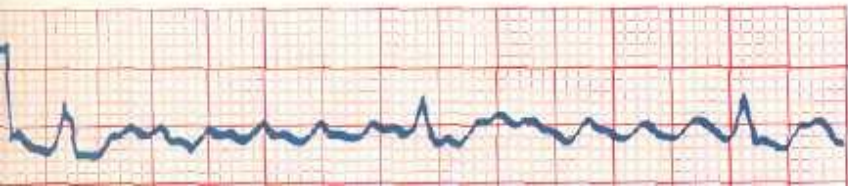
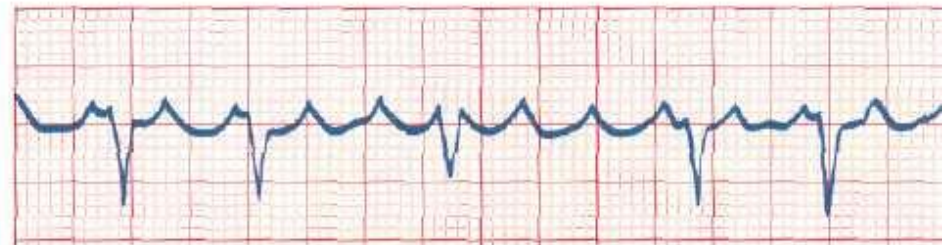
Duration 2.2 sec

Heart Rate: 48 bpm



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

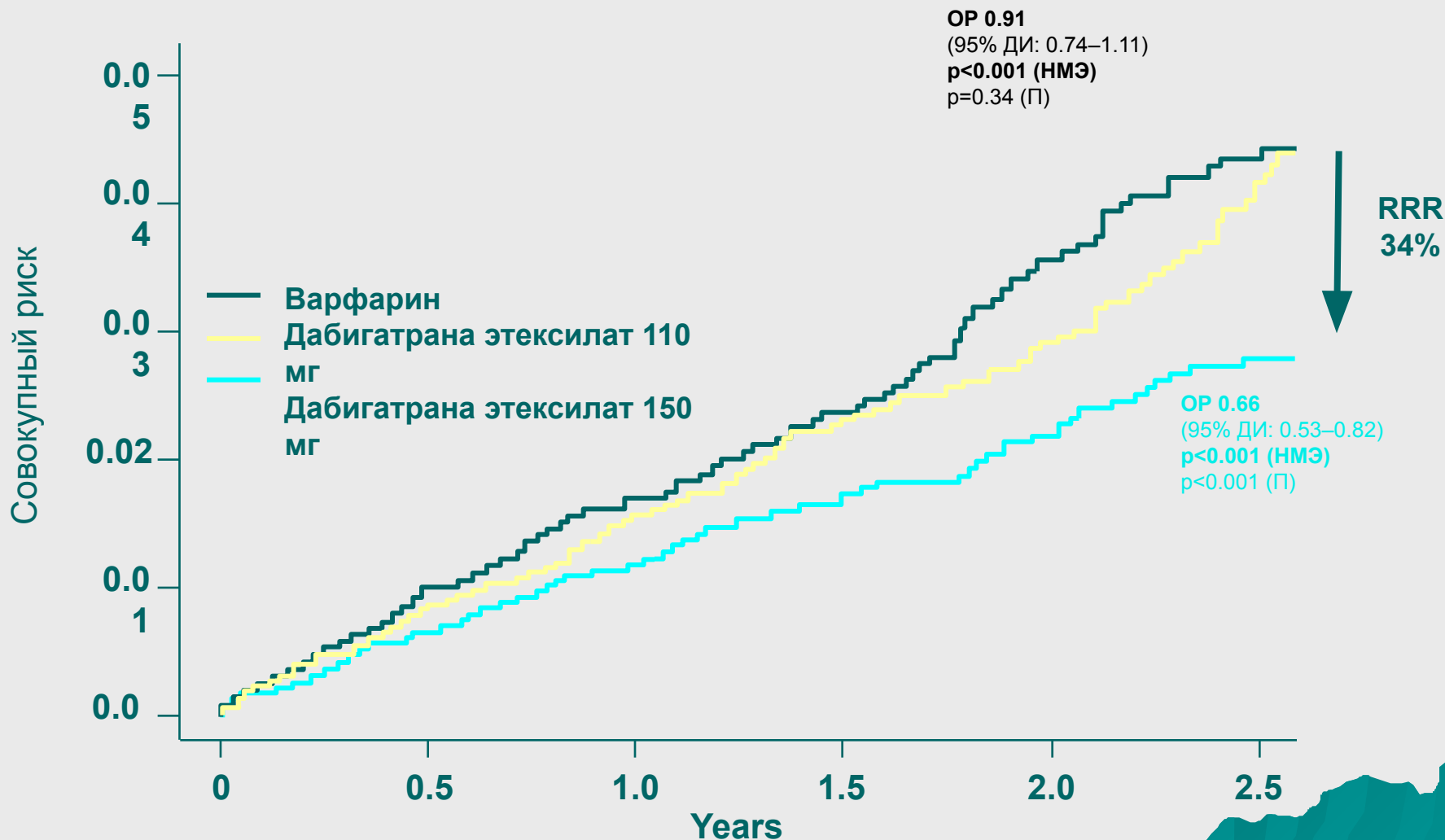
Исследование RE-LY

- 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 x 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.*

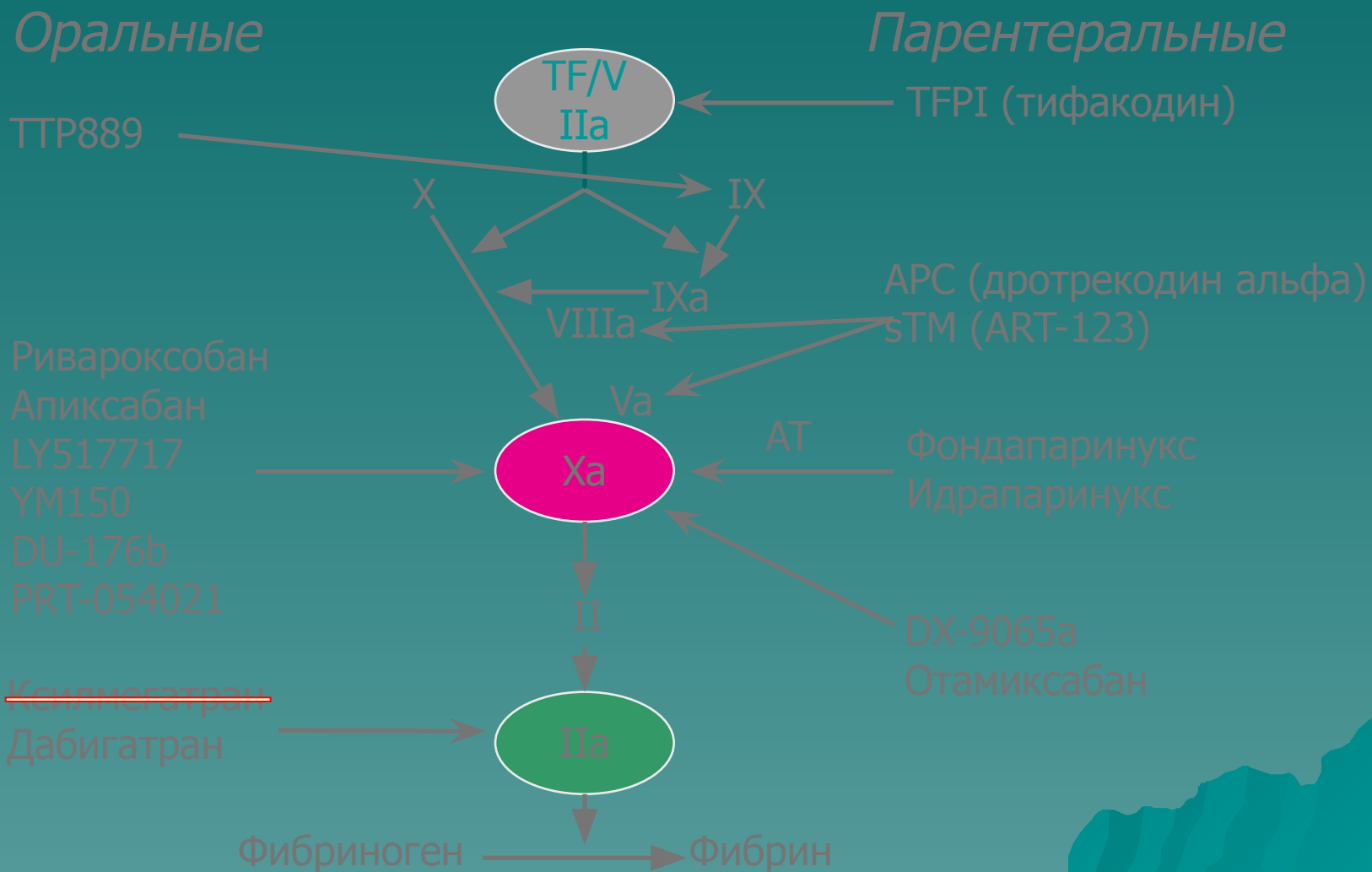
Время до развития первого инсульта/ИСЭ



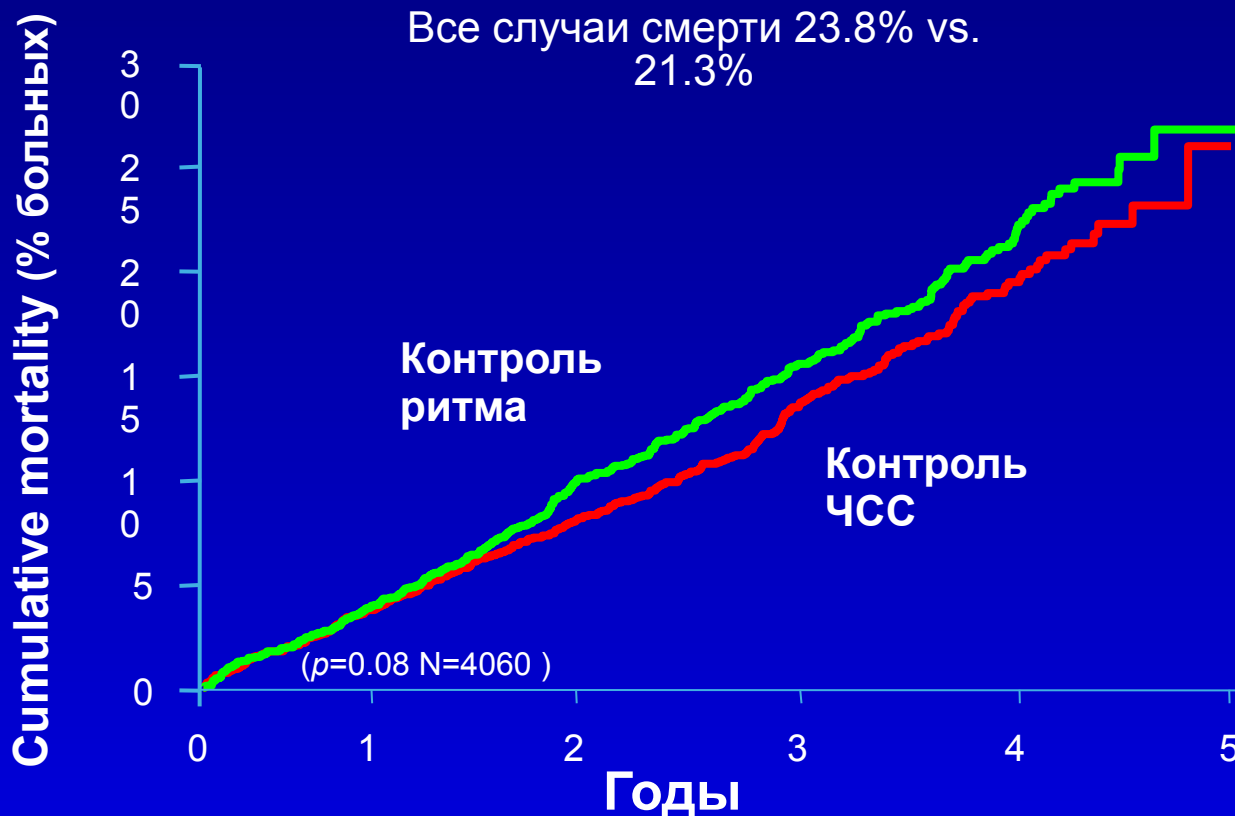
OP – относительный риск; ДИ – доверительный интервал
 НМЭ – не меньшая эффективность; П - превосходство

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

Новые антикоагулянты



AFFIRM - Результаты - Смертность



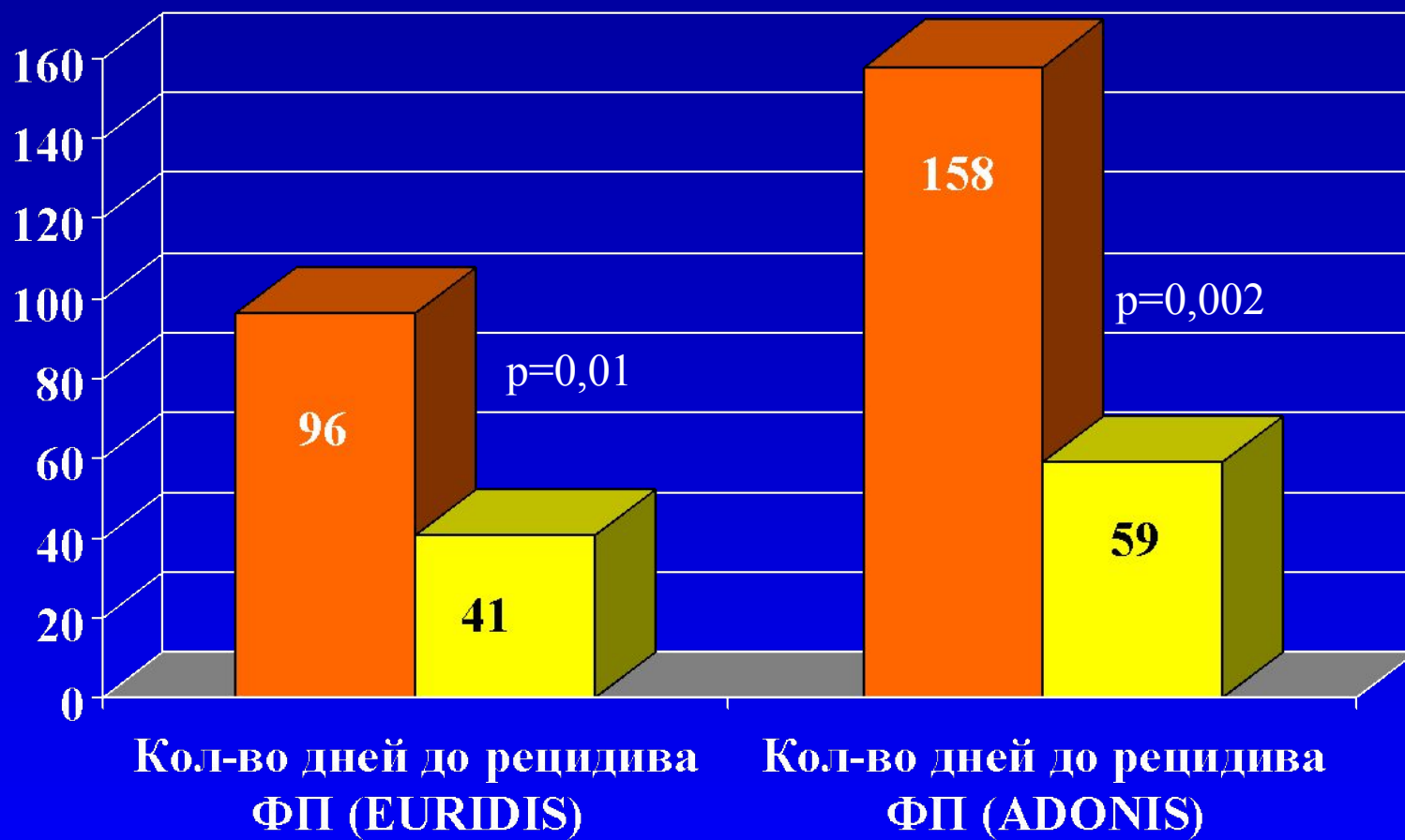
| Стратегия | Количество смертей (%) | | | | | |
|----------------|------------------------|--------|---------|----------|----------|----------|
| Контроль ЧСС | 0 | 78 (4) | 148 (7) | 210 (11) | 257 (16) | 306 (21) |
| Контроль ритма | 0 | 80 (4) | 175 (9) | 257 (13) | 314 (18) | 352 (24) |

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 →

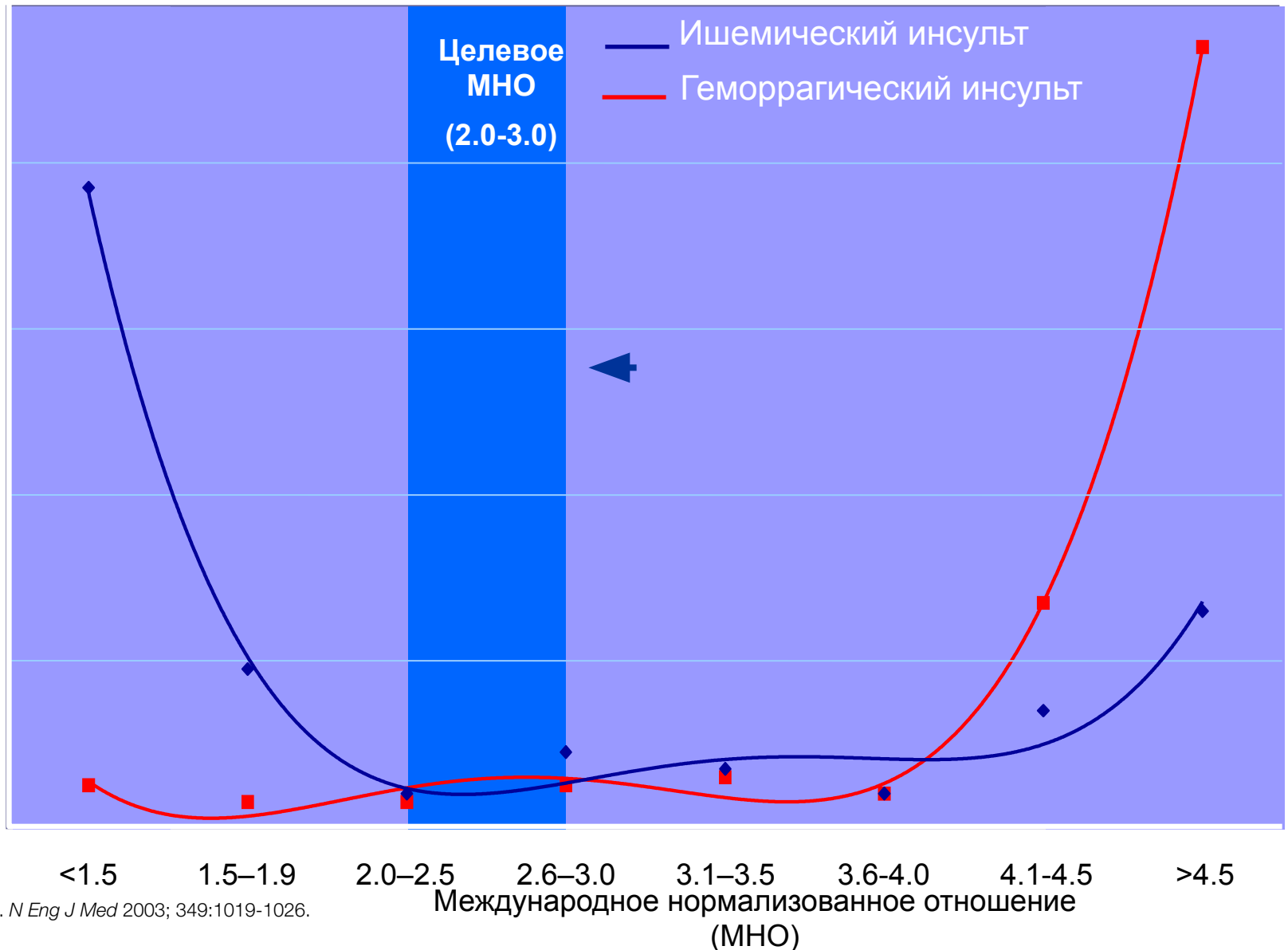
Первичная конечная точка

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

Вторичная конечная точка

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

Узкое терапевтическое окно АВК



- **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, Этmozин | CAST | ↑↑↑ |
| I Класс в целом | Мета-Анализ Teo K.K et. al. | ↑ |
| d-Соталол | Julian | тенденция к снижению |
| Кордарон® | ATMA | Значительное снижение |

Мерцательная аритмия

СТАФ

Canadian Trial of Atrial Fibrillation



КОРДАРОН® для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий:

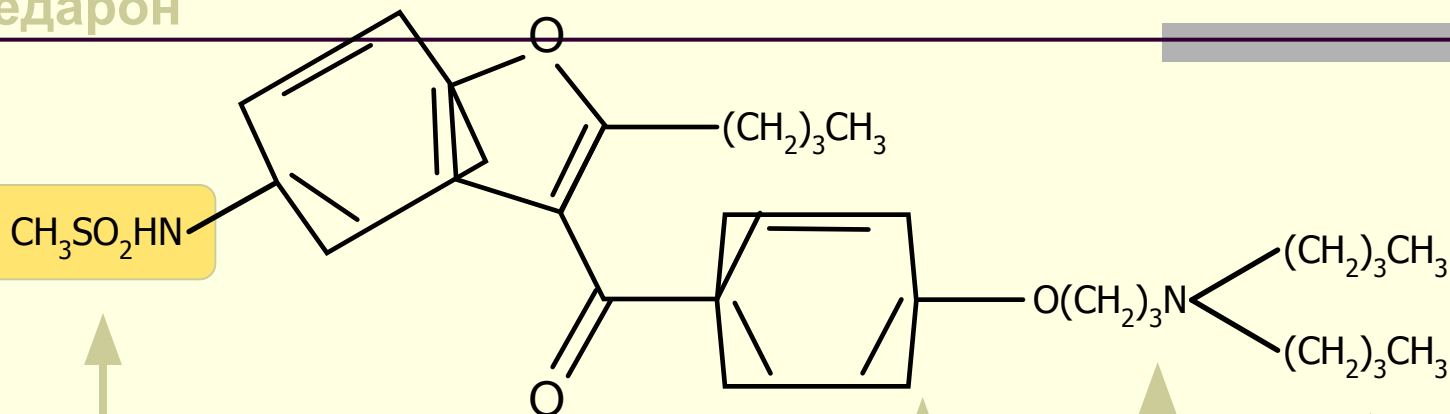
- Достоверно эффективнее Соталола или Пропафенона для сохранения синусового ритма у больных с МА
- Существенно более длительный безрецидивный период
- В низкой дозировке показал хорошую переносимость на протяжении всего периода наблюдения

-
- 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%.

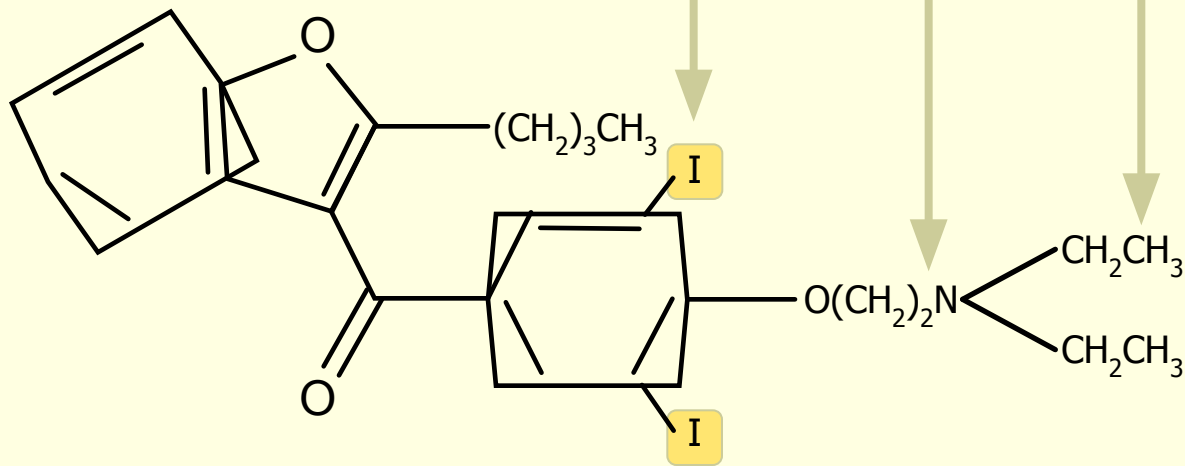
- S.J. Bonnema et. al. J. Clin. Endocrin. Metab. 2002: 87: 112-117/

Дронедарону свойственен ряд кардинальных структурных отличий от амиодарона

Дронедарон



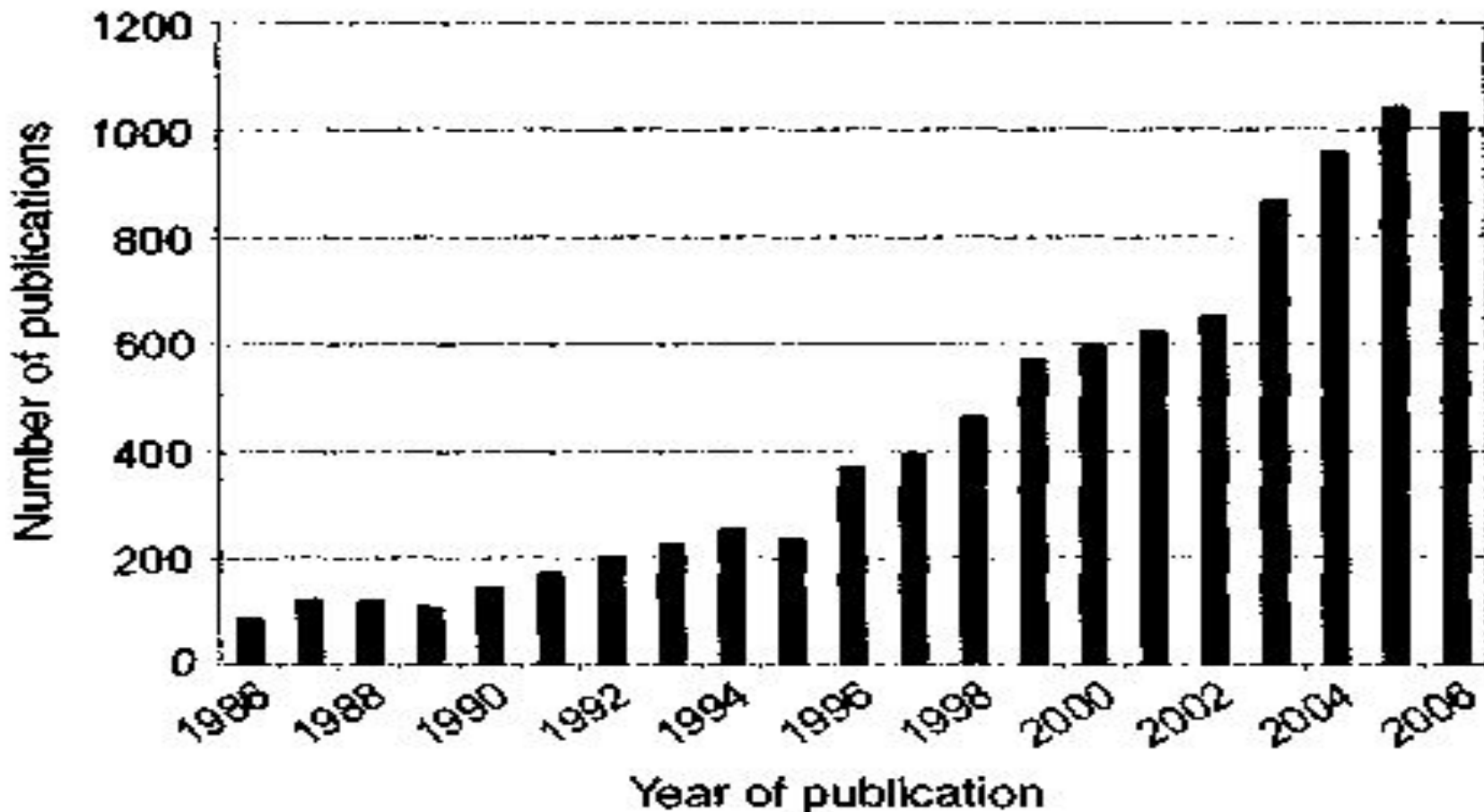
Амиодарон



-
- 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 г (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.**
- **Но изменение только лабораторных показателей не является основанием для отмены амиодарона (ведение совместно с эндокринологом).**
- **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*