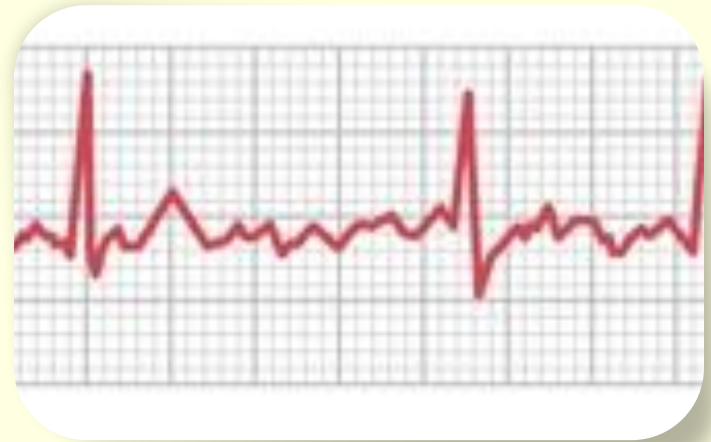


# В. А. Шульман

---

- *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.

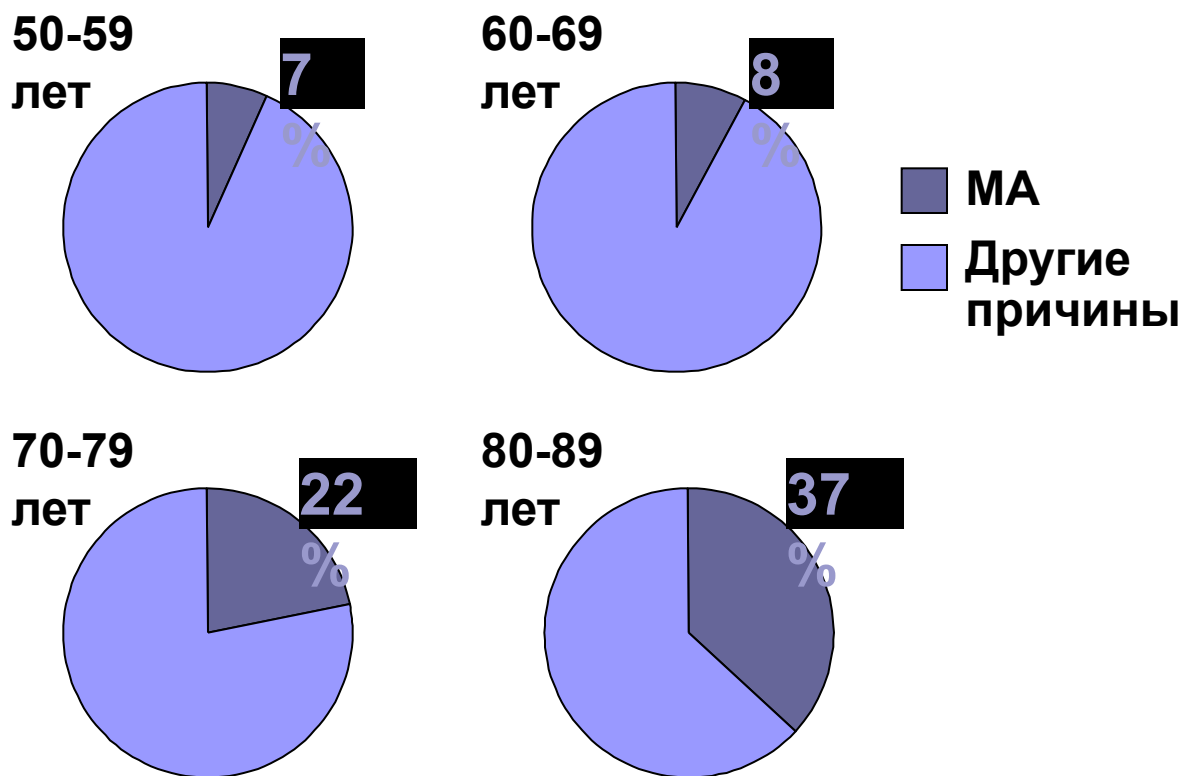


# Распространенность фибрилляции предсердий в настоящем и будущем

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



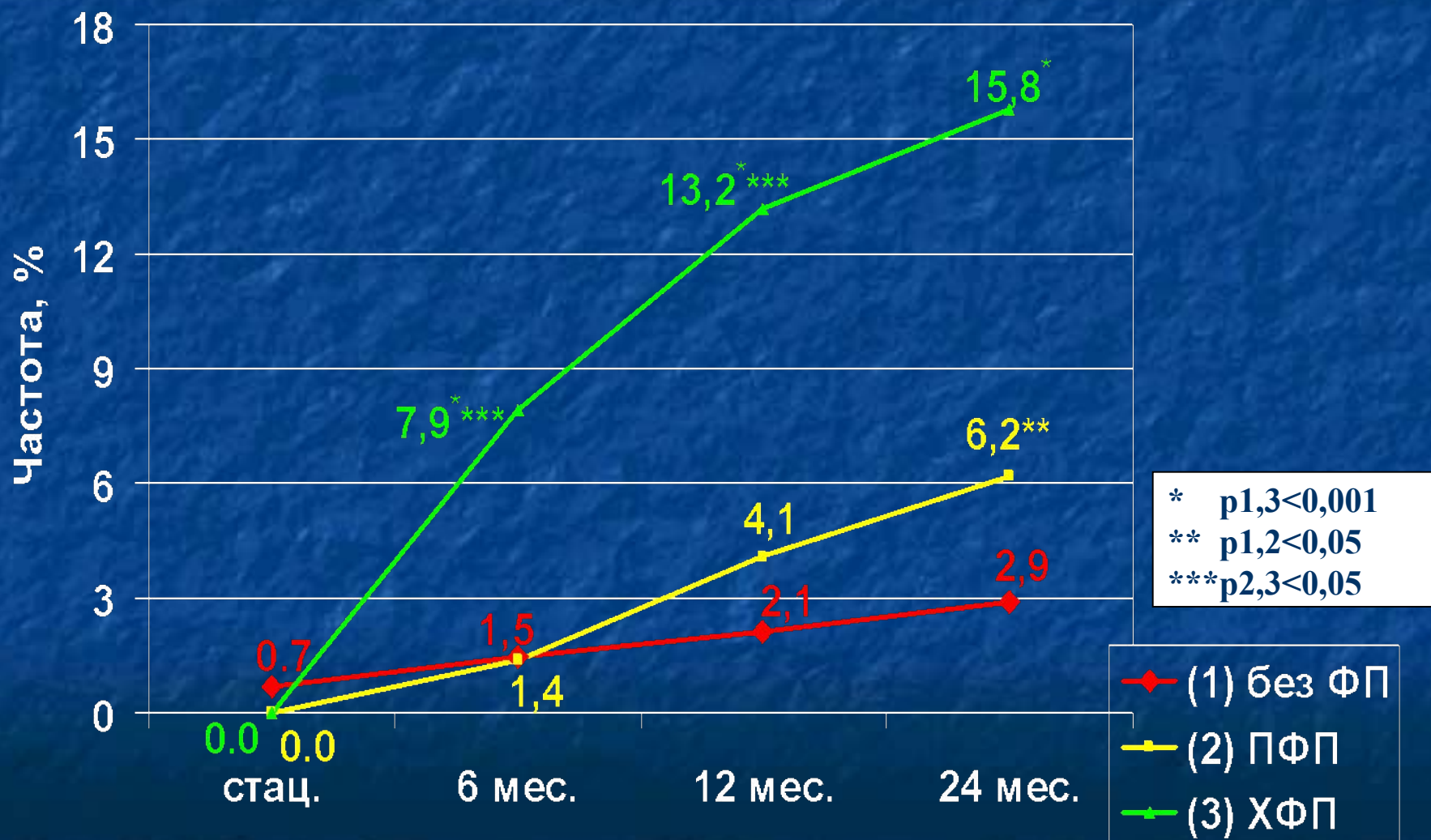
# Процент инсультов, связанных с МА в общей когорте причин инсультов



(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 (CHADS<sub>2</sub>)

Критерии CHADS <sub>2</sub>	Баллы
Предшествующий инсульт или ТИА	2
Возраст > 75 лет	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Сердечная недостаточность	1

# Индекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>

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
<b>Максимальное значение</b>	<b>9</b>

# Индекс $CHA_2 DS_2-VAS_c$ и частота инсультов в 1 год

Индекс $CHA DS_2-VAS$	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%

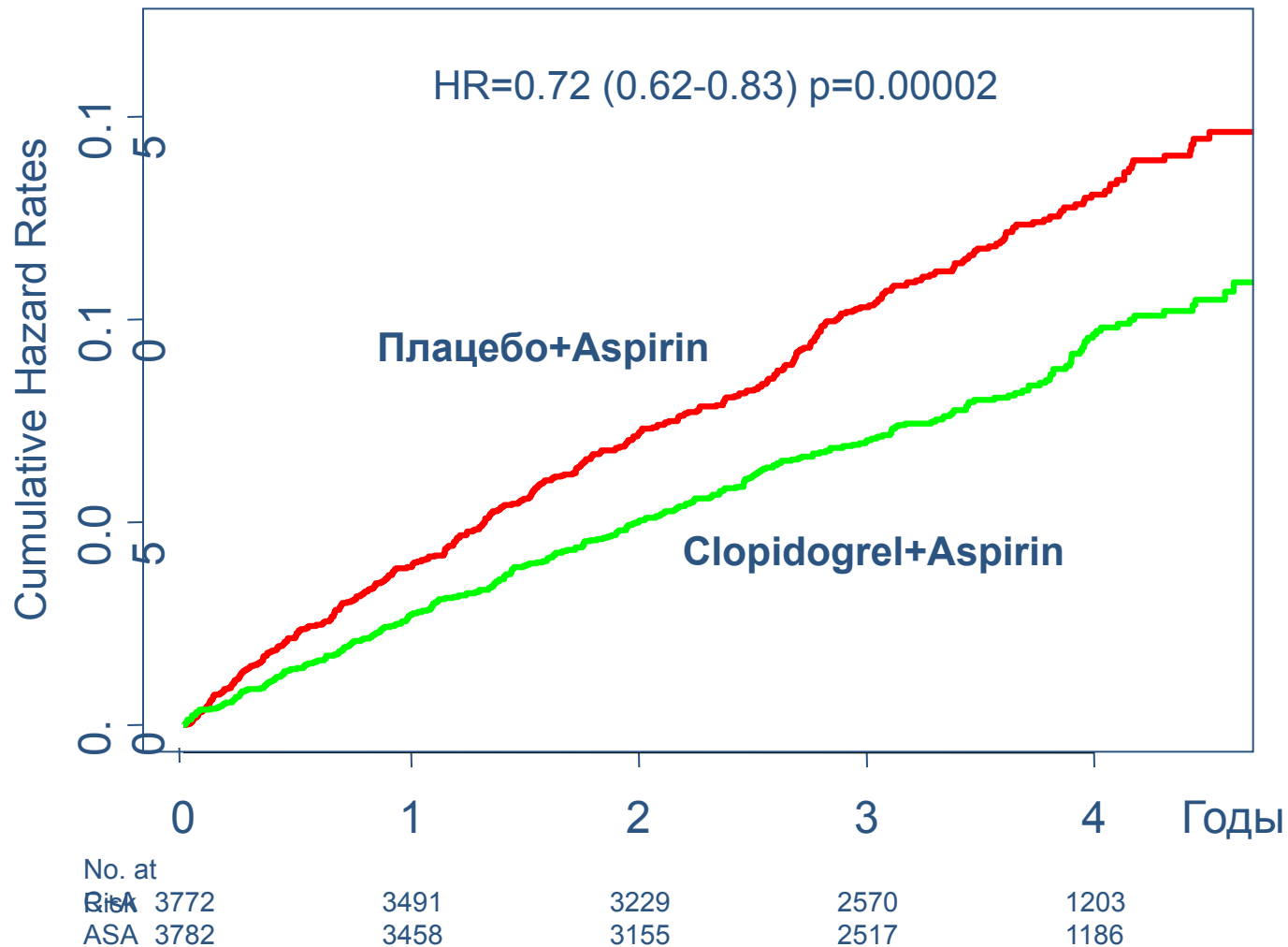
# Индекс риска кровотечений HAS-BLED

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  $CHA_2DS_2 - VAS_c$*

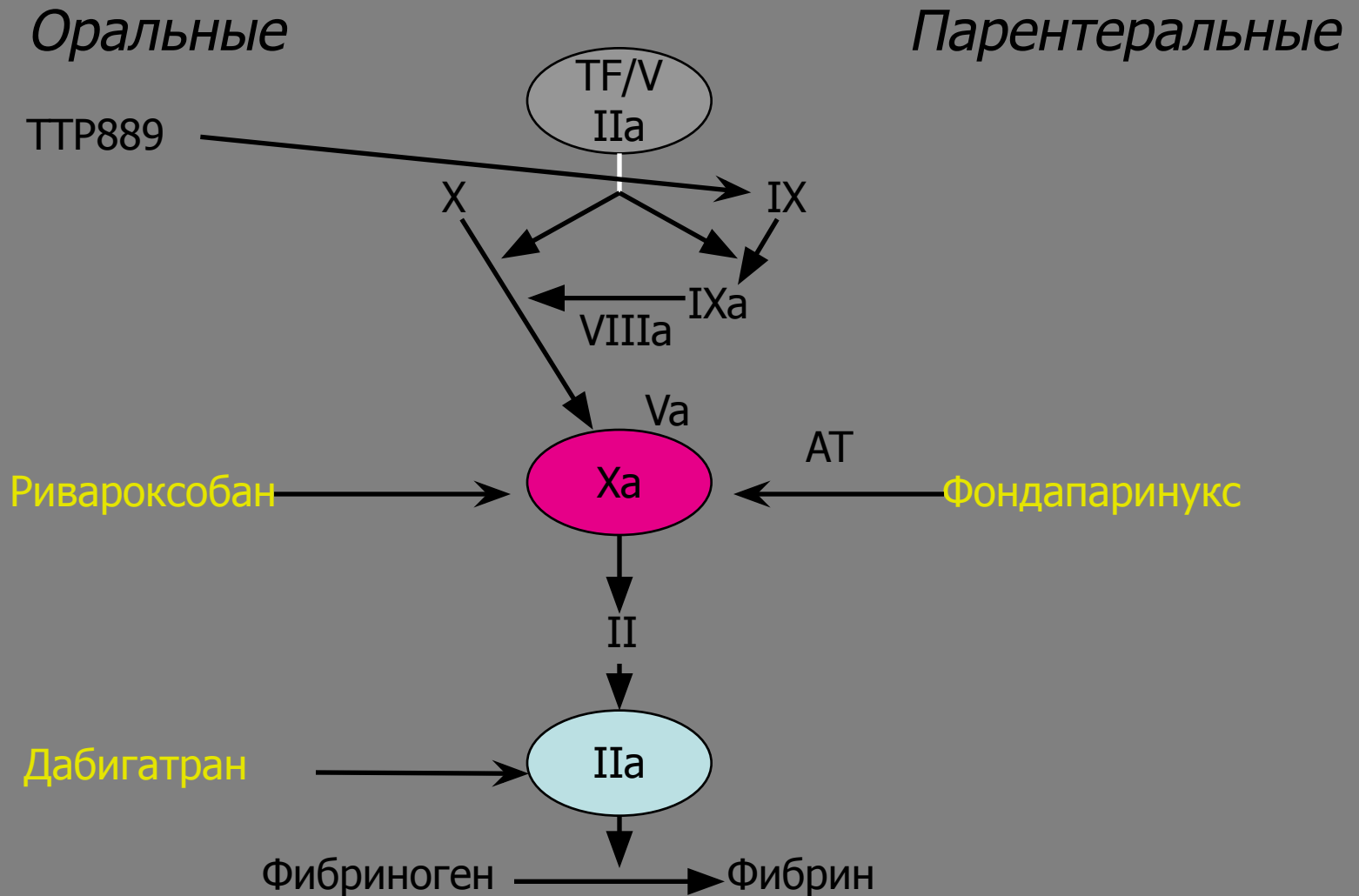
- 0 баллов - антитромбоцитарная терапия не показана.
- 1 балл – пероральные антикоагулянты или аспирин (75-325 мг)
- $\geq 2$  балла пероральные антикоагулянты.
- Примечание: больным, перенесшим инсульт или ТИА, рекомендуется увеличивать МНО  $\geq 3,5$ .

# Инсульты

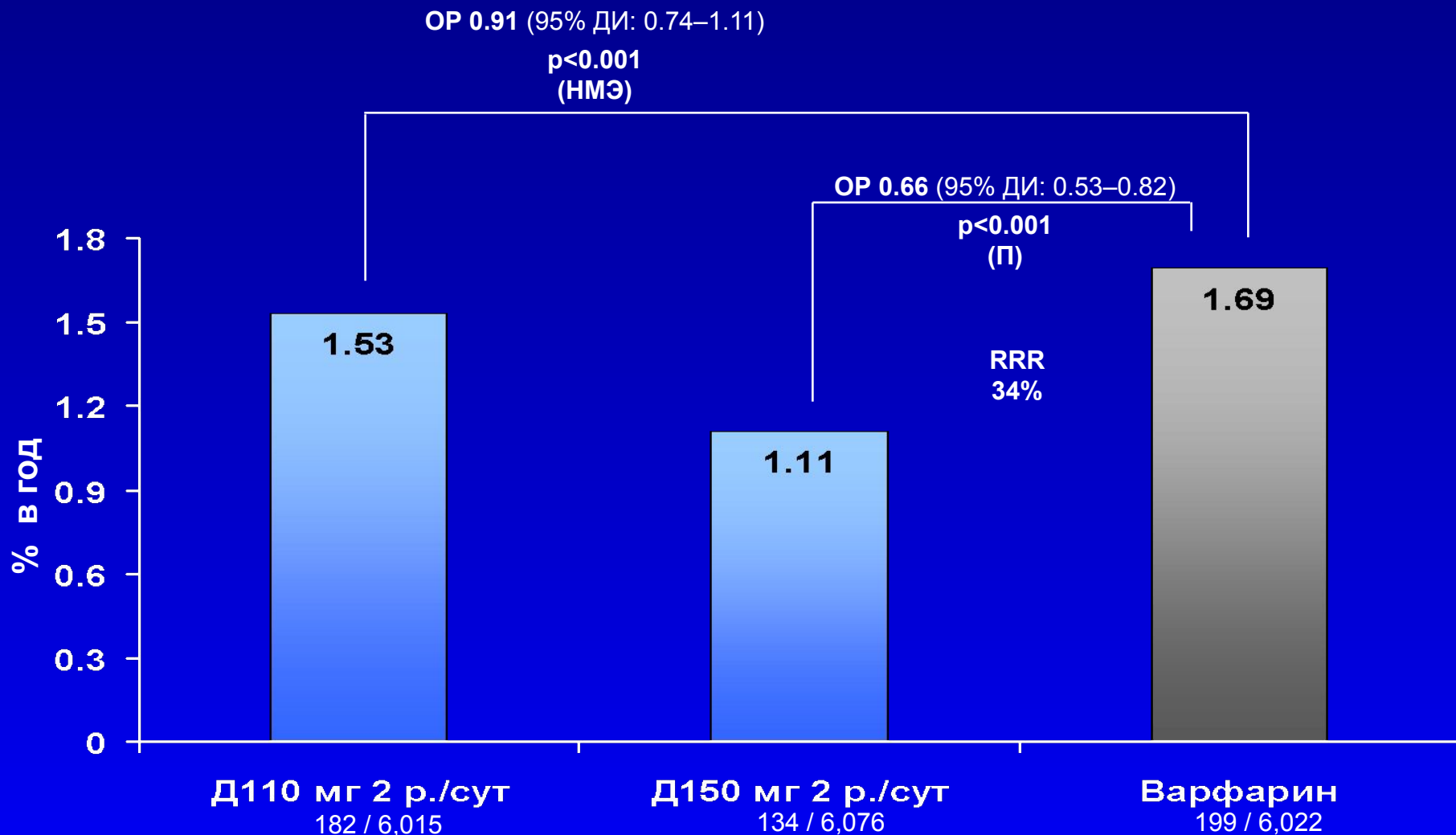




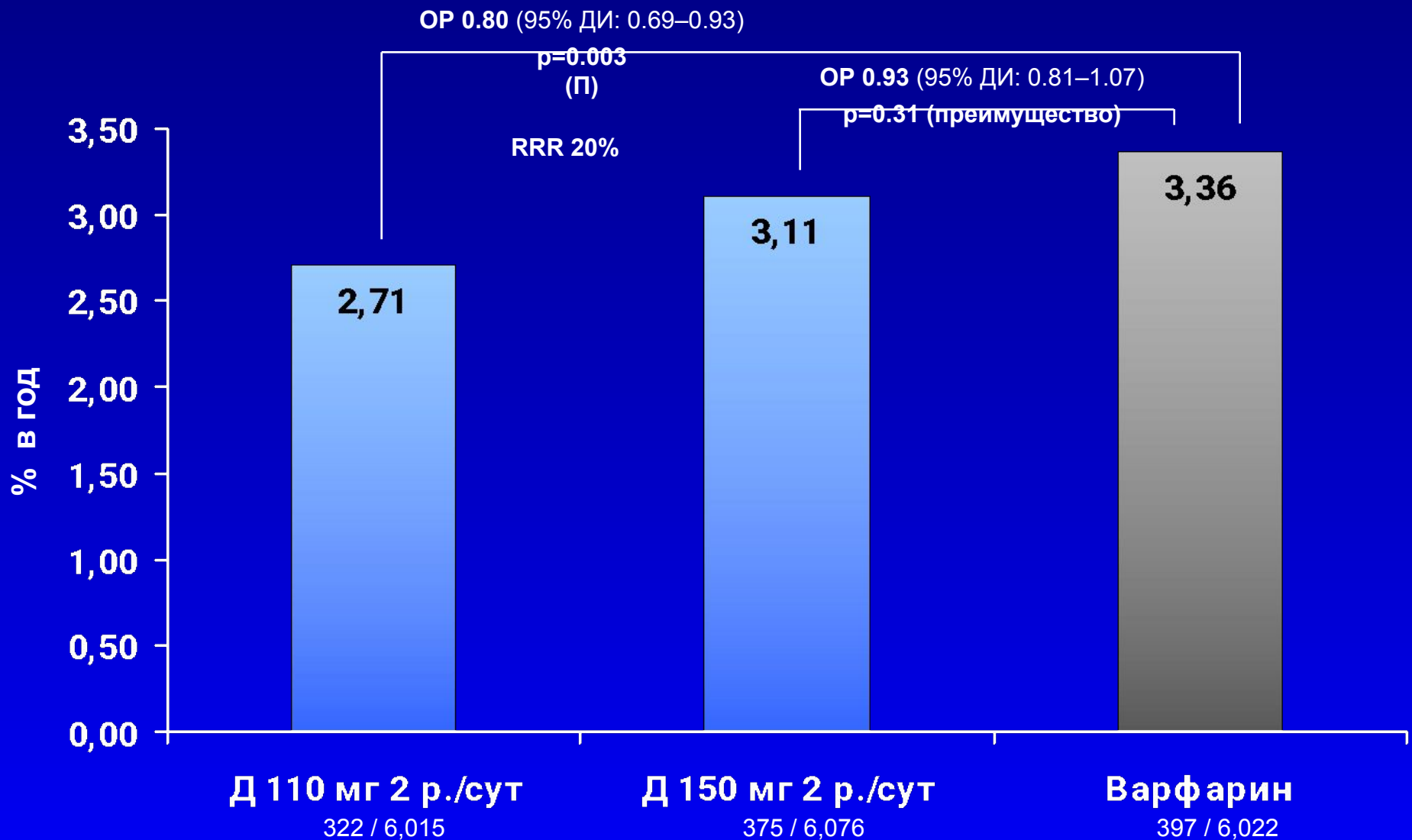
# Новые антикоагулянты



# 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

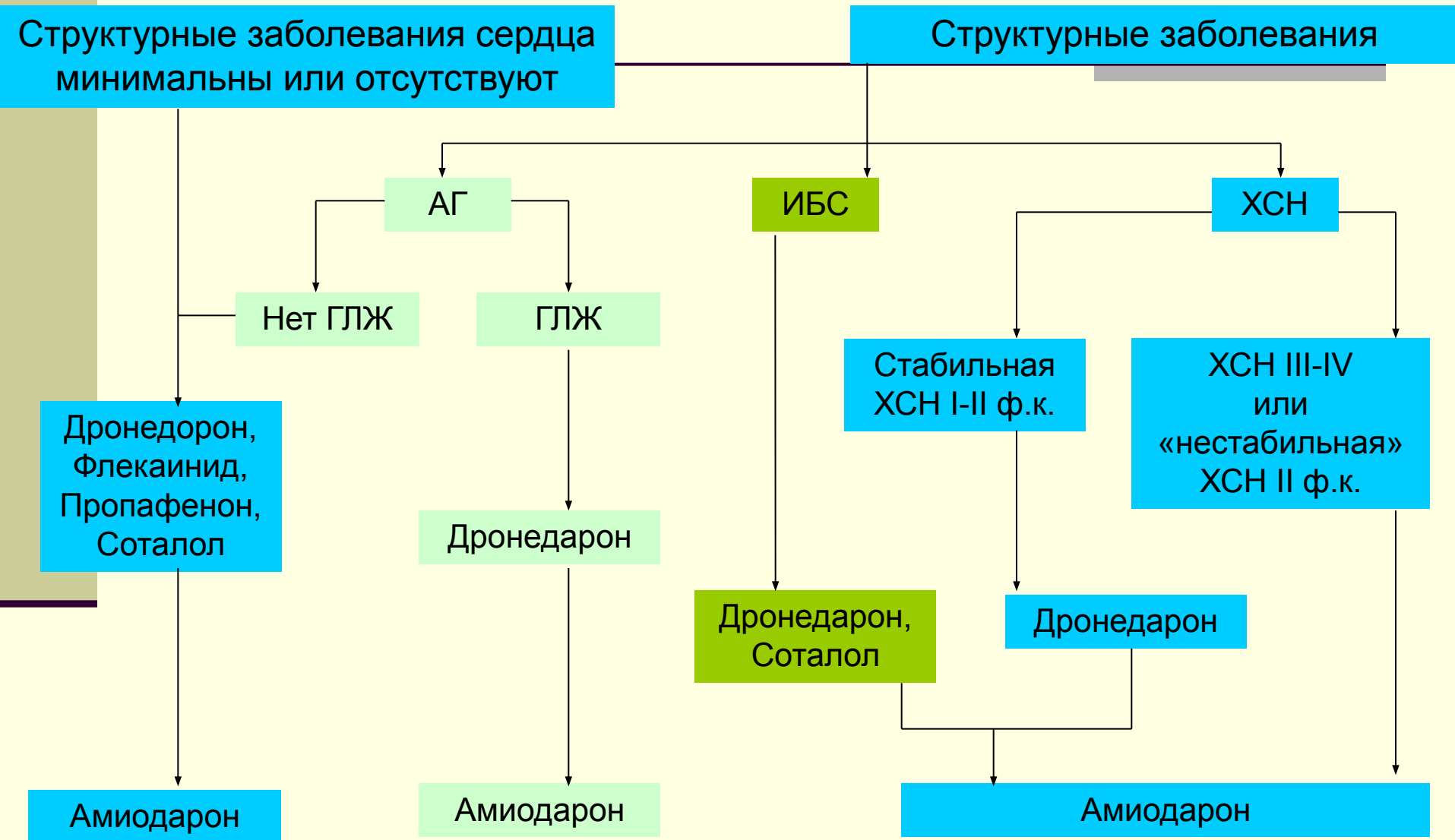
Да

Амиодарон в/в

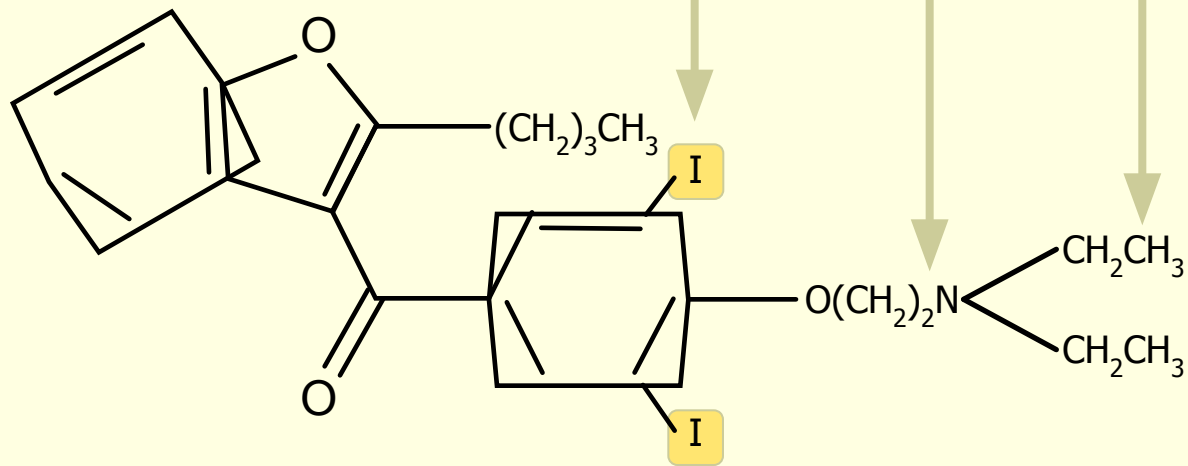
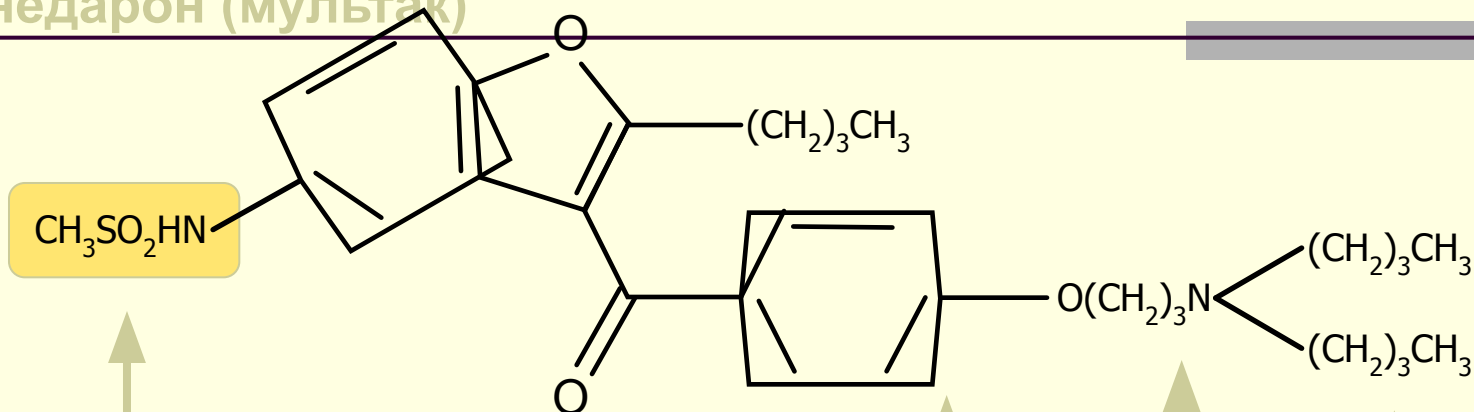
Нет

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

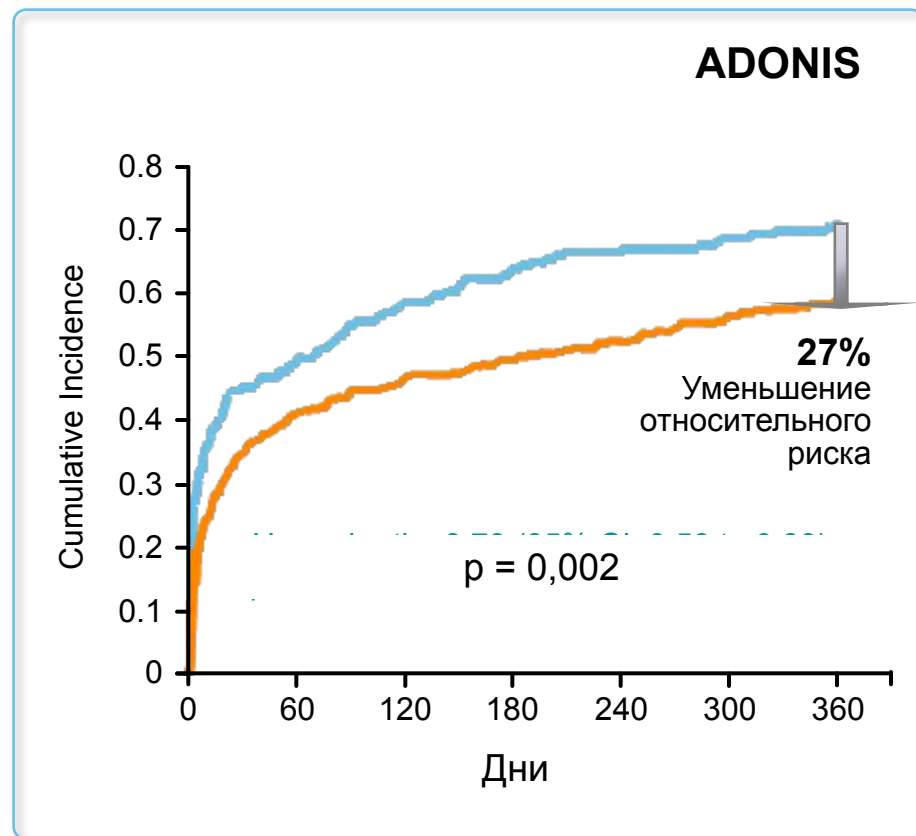
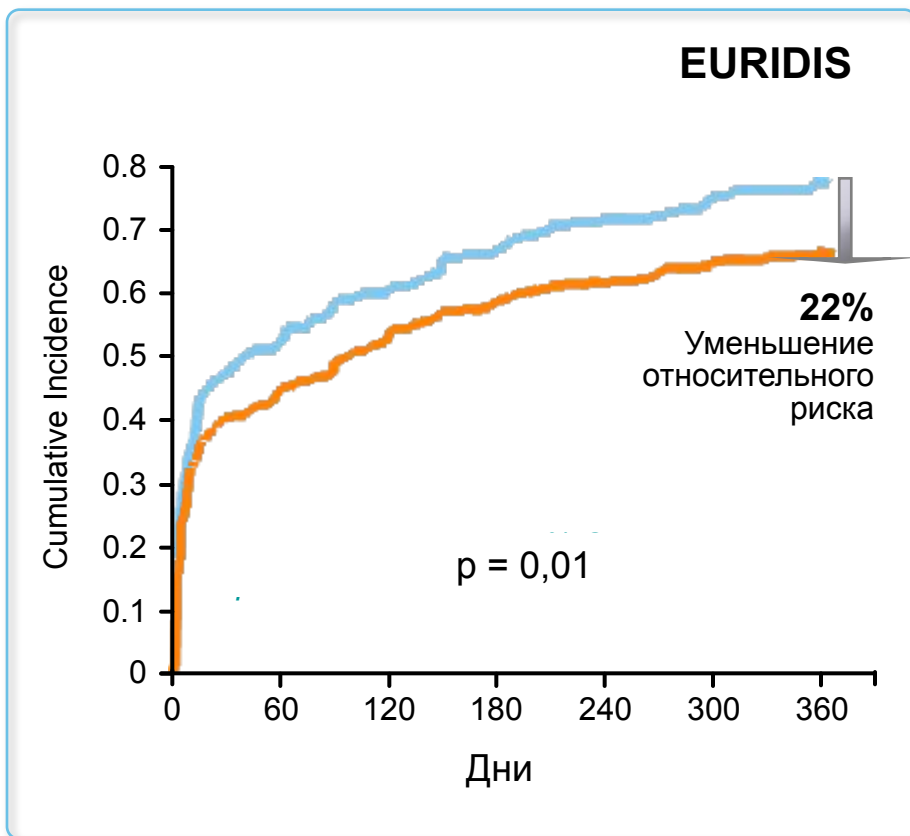
**ADONIS**  
N=629 (US, CN, AU, AG, SA)  
400 mg x 2 vs плацебо  
Контроль ритма

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

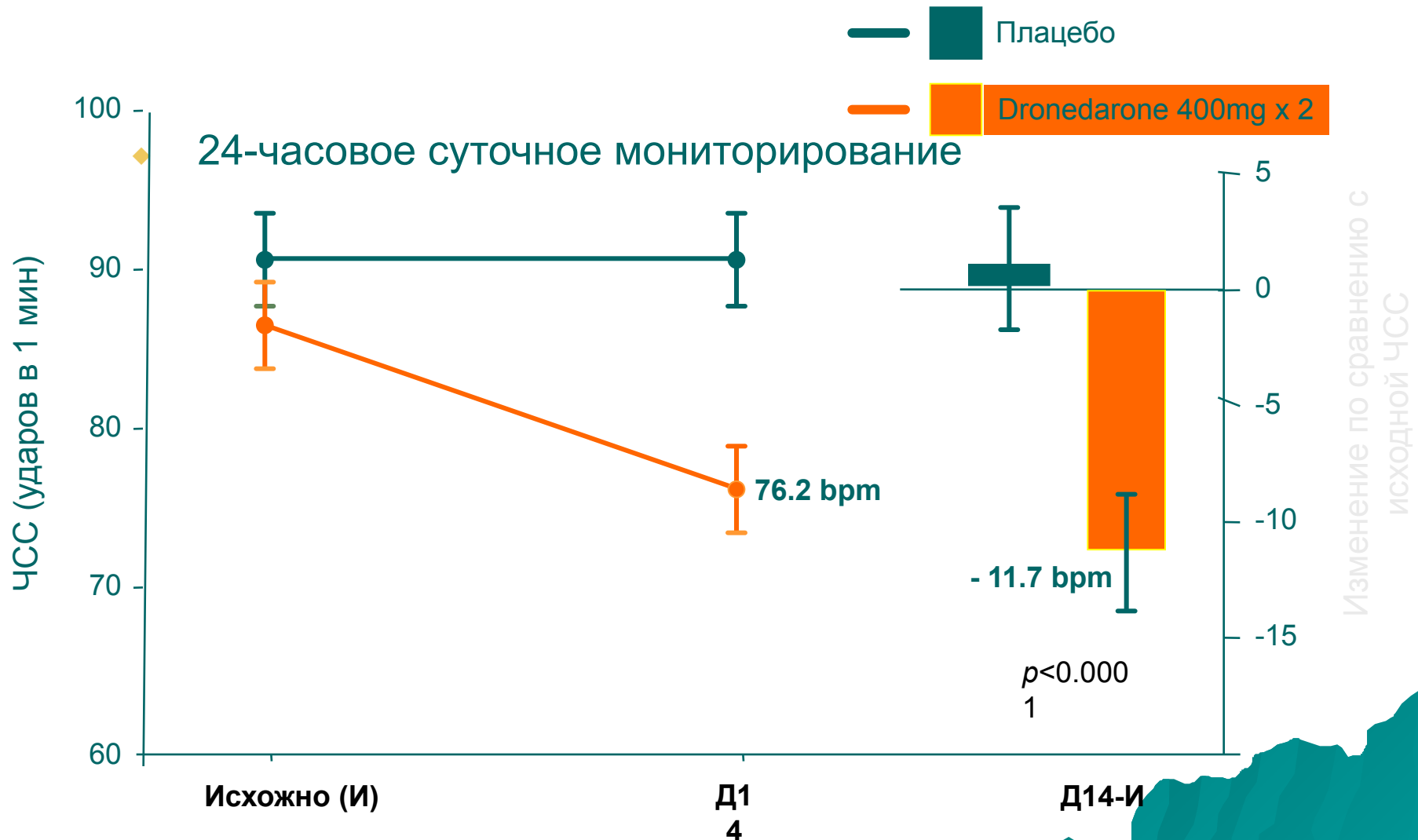
**ATHENA**  
N=4,628  
400 mg x 2 vs плацебо  
Заболеваемость/Смертность  
при ФП + Высокий СС риск

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

# Дронедарон достоверно удлиняет время до первого рецидива ФП



# 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**



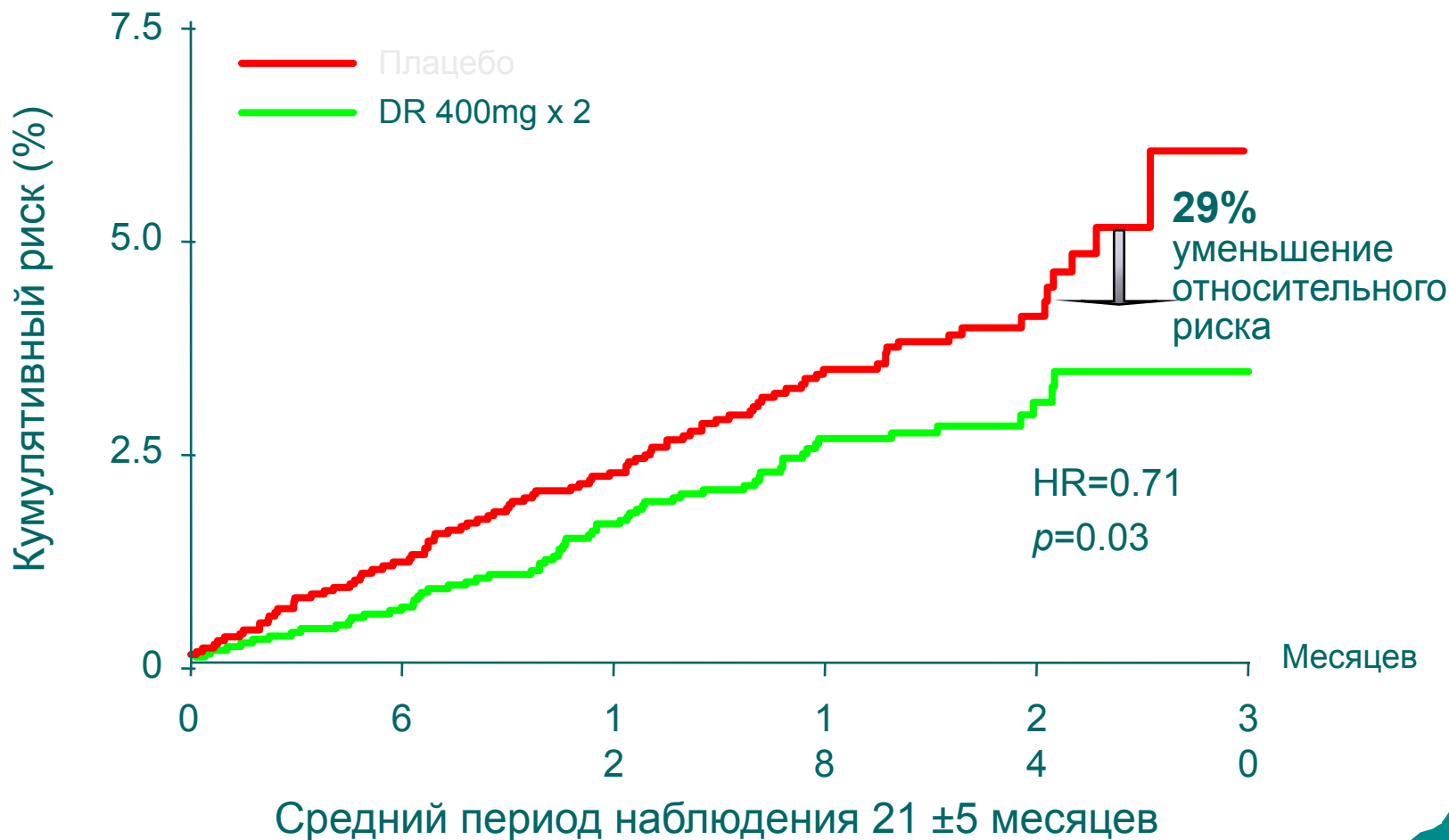
# ИССЛЕДОВАНИЕ АТНЕНА. РЕЗУЛЬТАТЫ.

## 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 АТЕНА. РЕЗУЛЬТАТЫ.

## Аритмическая смертность.



Плацебо	232	2290	2250	1629	636	7
ДР 400mg	230	2274	2240	1593	615	4

# ИССЛЕДОВАНИЕ АТЕНА. РЕЗУЛЬТАТЫ.

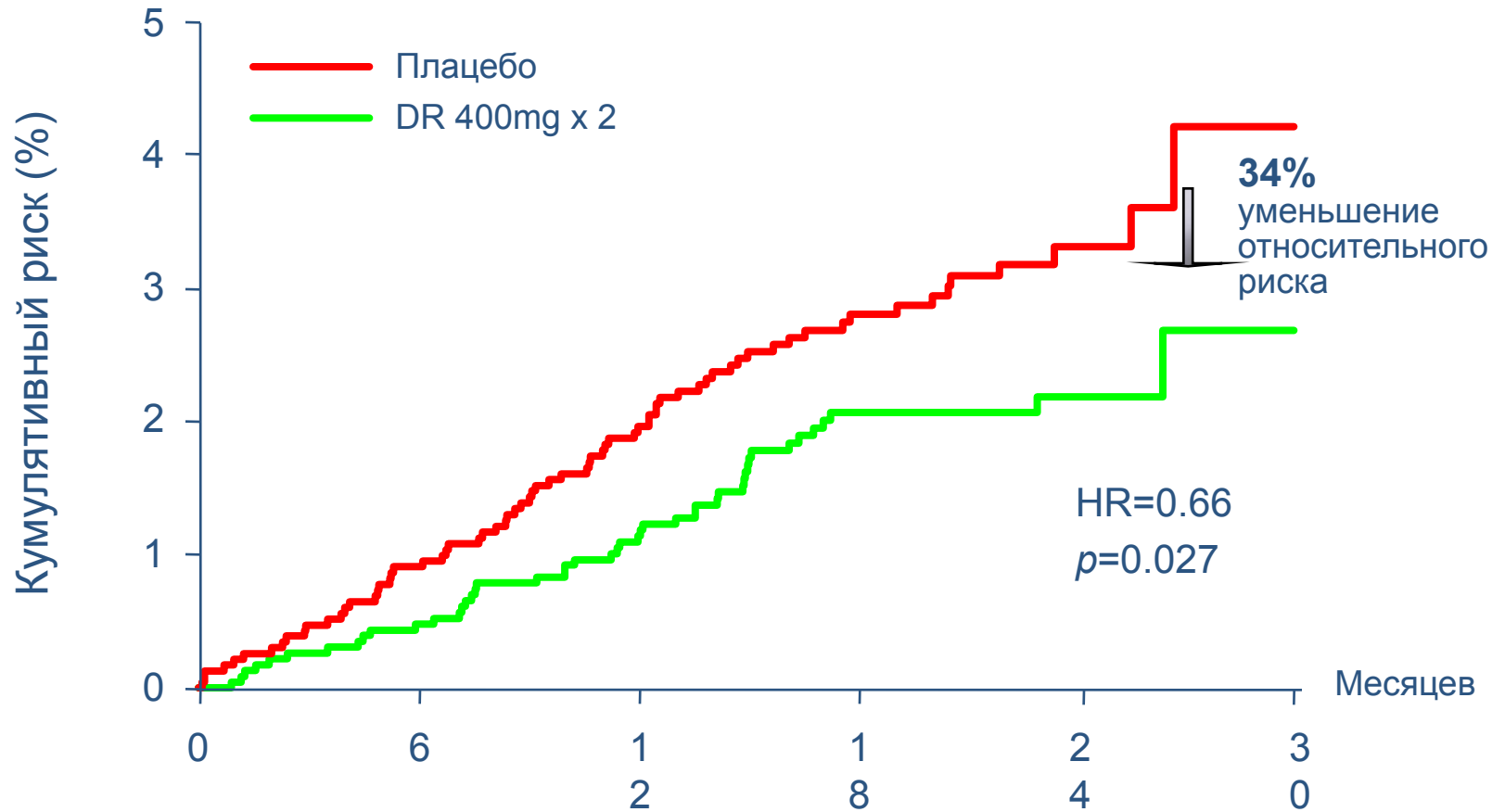
## Госпитализация в связи с сердечно-сосудистой причиной.



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  $\geq 2$ .
  - 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

$\beta$ -блокатор  
Дилтиазем  
Верапамил  
Дигоксин

ХСН

$\beta$ -блокатор  
Дигоксин

ХОБЛ

Дилтиазем  
Верапамил  
Дигоксин  
Селективный  $\beta$ -блокатор



# РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И АРИТМОГЕНЕЗ

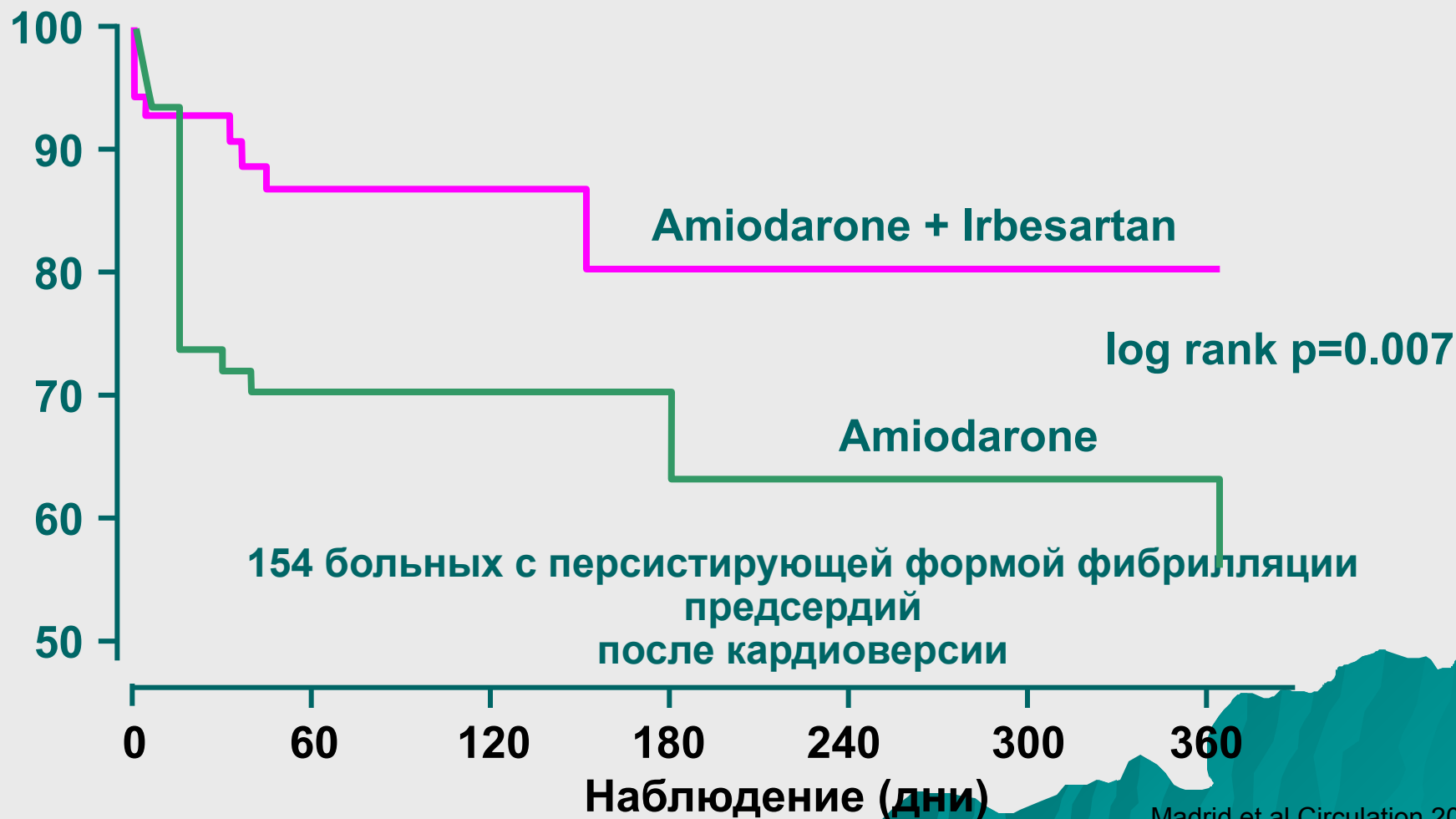
## АКТИВАЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ



# Блокада рецепторов ангиотензина II и вторичная профилактика фибрилляции предсердий

Больные без рецидивов ФП

%



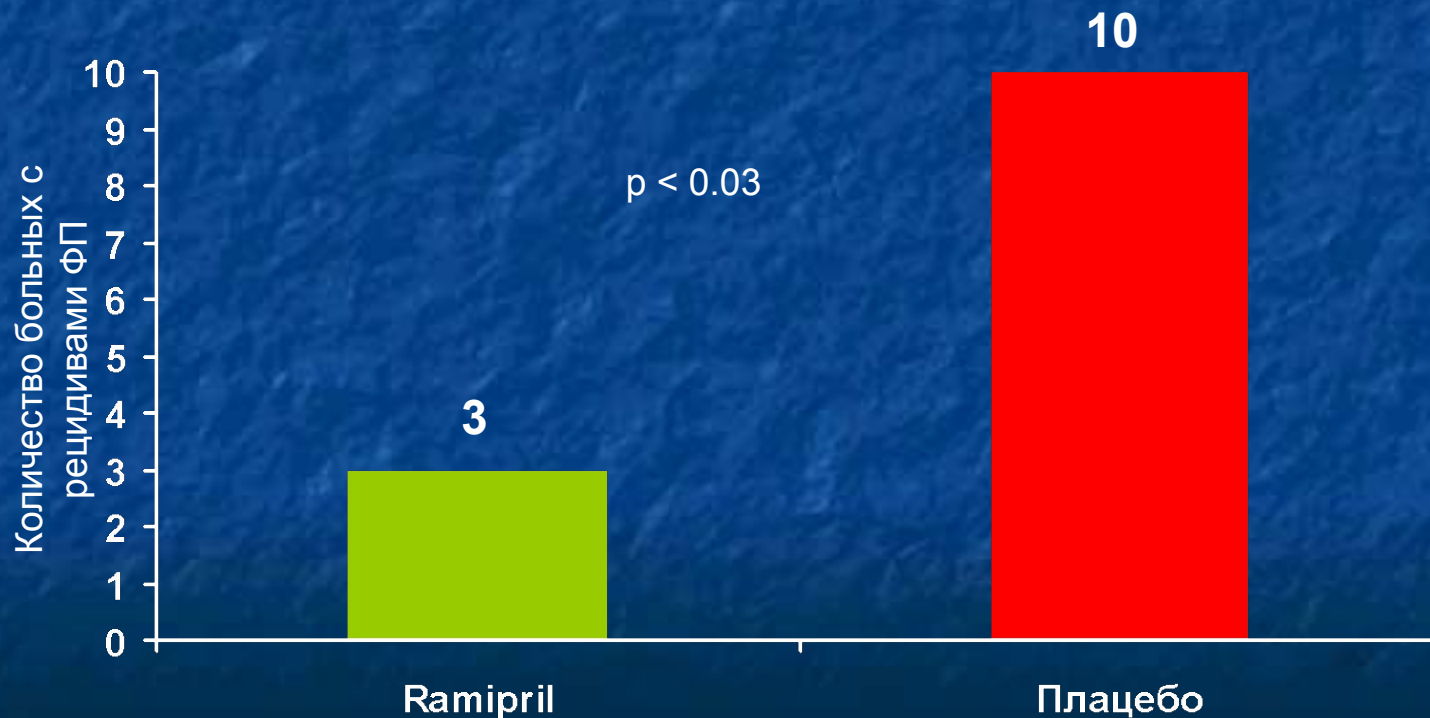
- 
- «Современные методы оценки эффективности стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС у больных с ФП, основанные на ЭКГ критериях, являются ненадежными и малоинформативными ....
  - Выбор стратегии лечения больных с ФП не влияет на клинические исходы».

# Конечные точки исследования

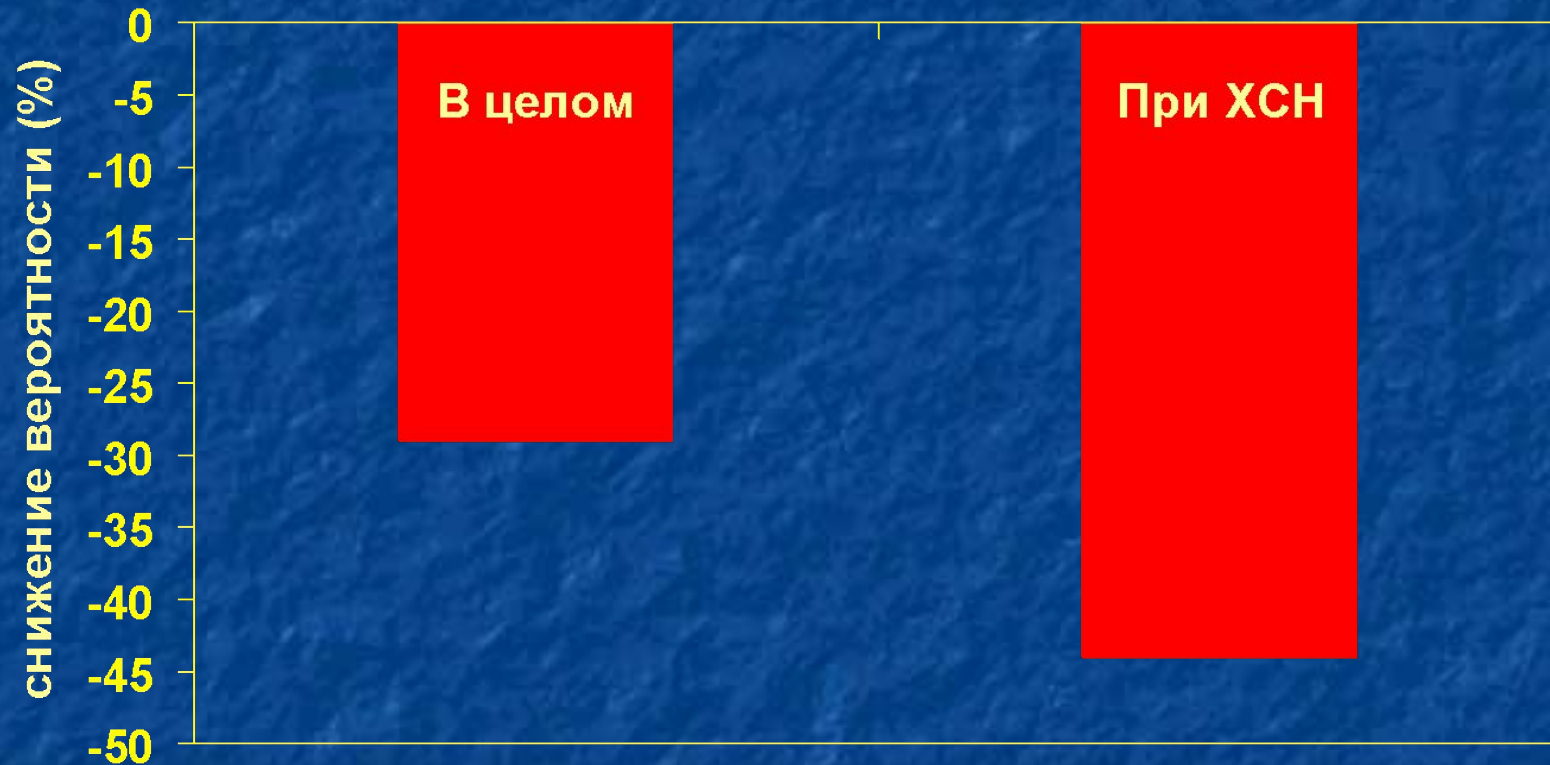
- Первичная конечная точка
  - Комбинация сердечно-сосудистой госпитализации и смерти от любой причины
- Вторичные конечные точки
  - Смерть от любой причины
  - Сердечно-сосудистая смерть
  - Госпитализация по поводу сердечно-сосудистой патологии
- Конечная точка для оценки безопасности
  - Частота 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



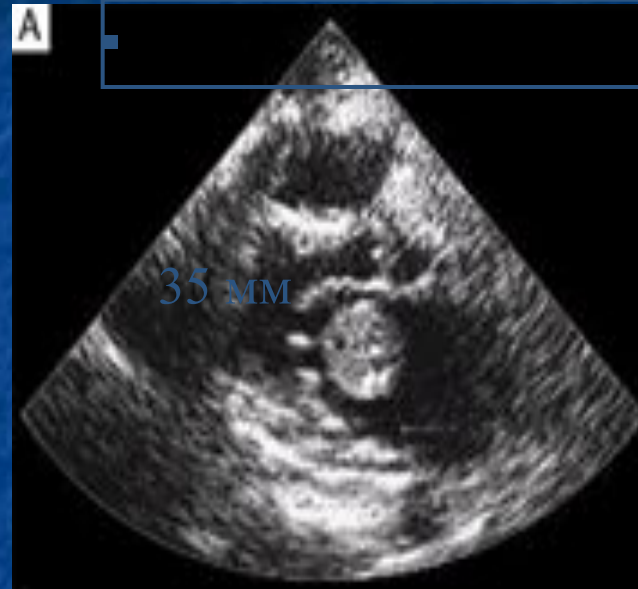
# БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРЕДОТВРАЩАЮТ ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ (мета-анализ, 11 клинических исследований, 56308 больных)



*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

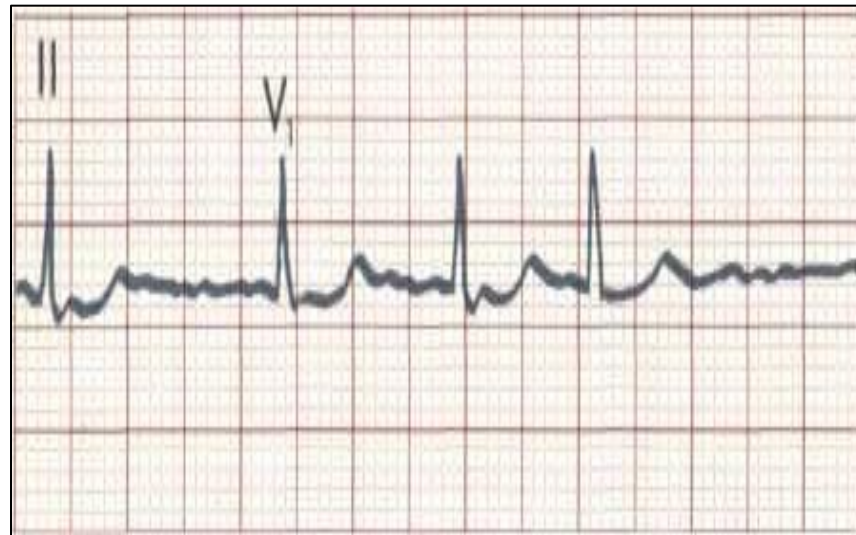
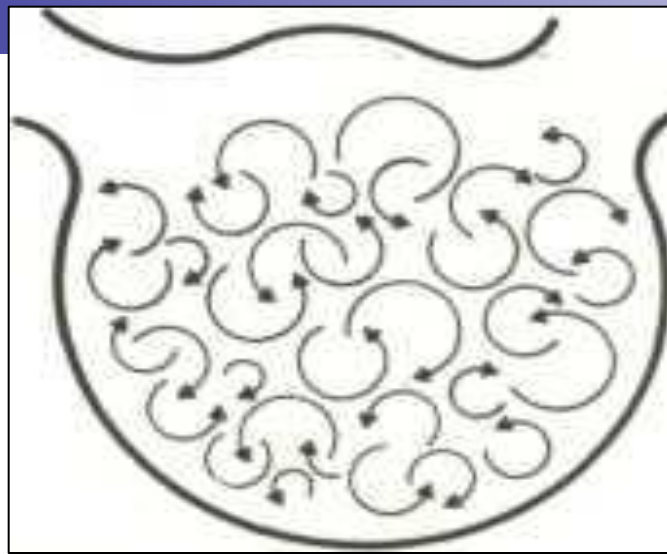


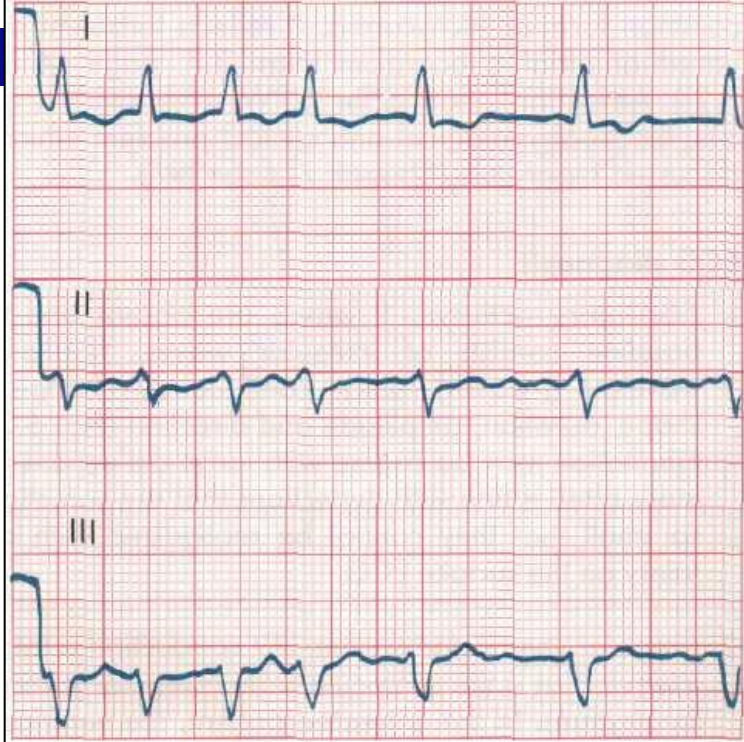
Профилактика  
тромбэмболий при  
фибрилляции  
предсердий.



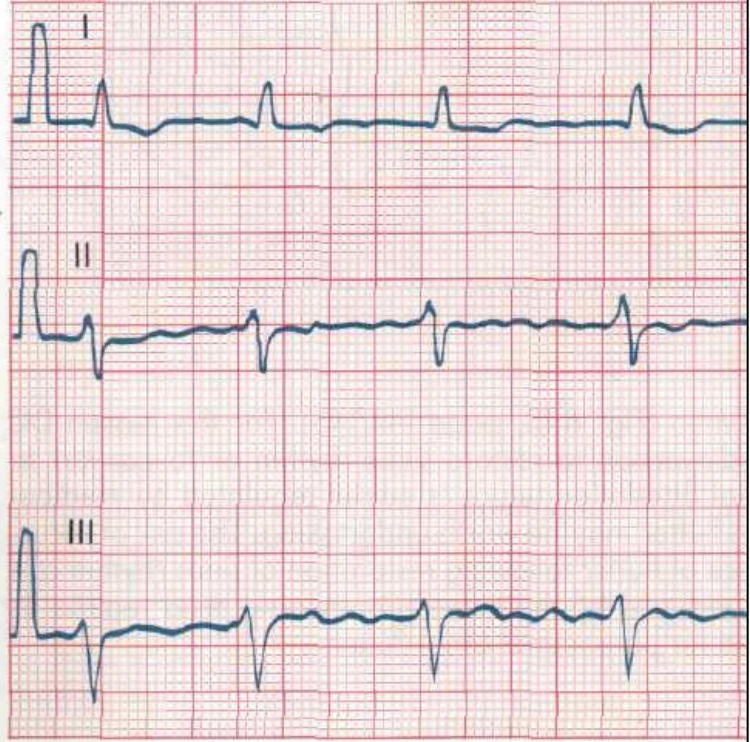


- 
- Метаанализ 29 исследований показал, что аспирин снижает риск возникновения инсульта при ФП на 22%, варфарин – на 64%.
  - R. Hart, L. Pearce, M. Aguilar Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. // Ann. Intern. Med.. – 2007. - V.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





A



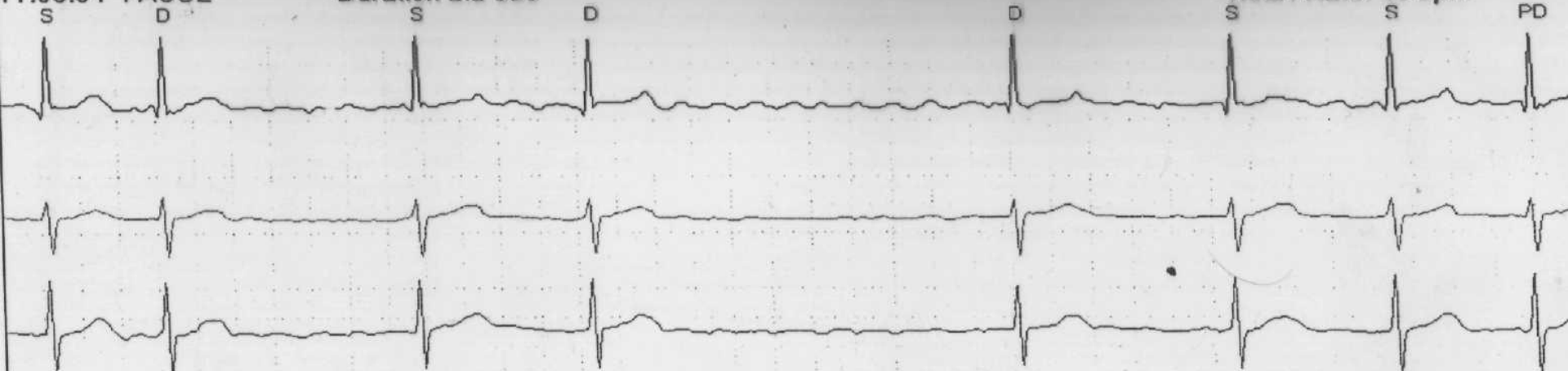
B



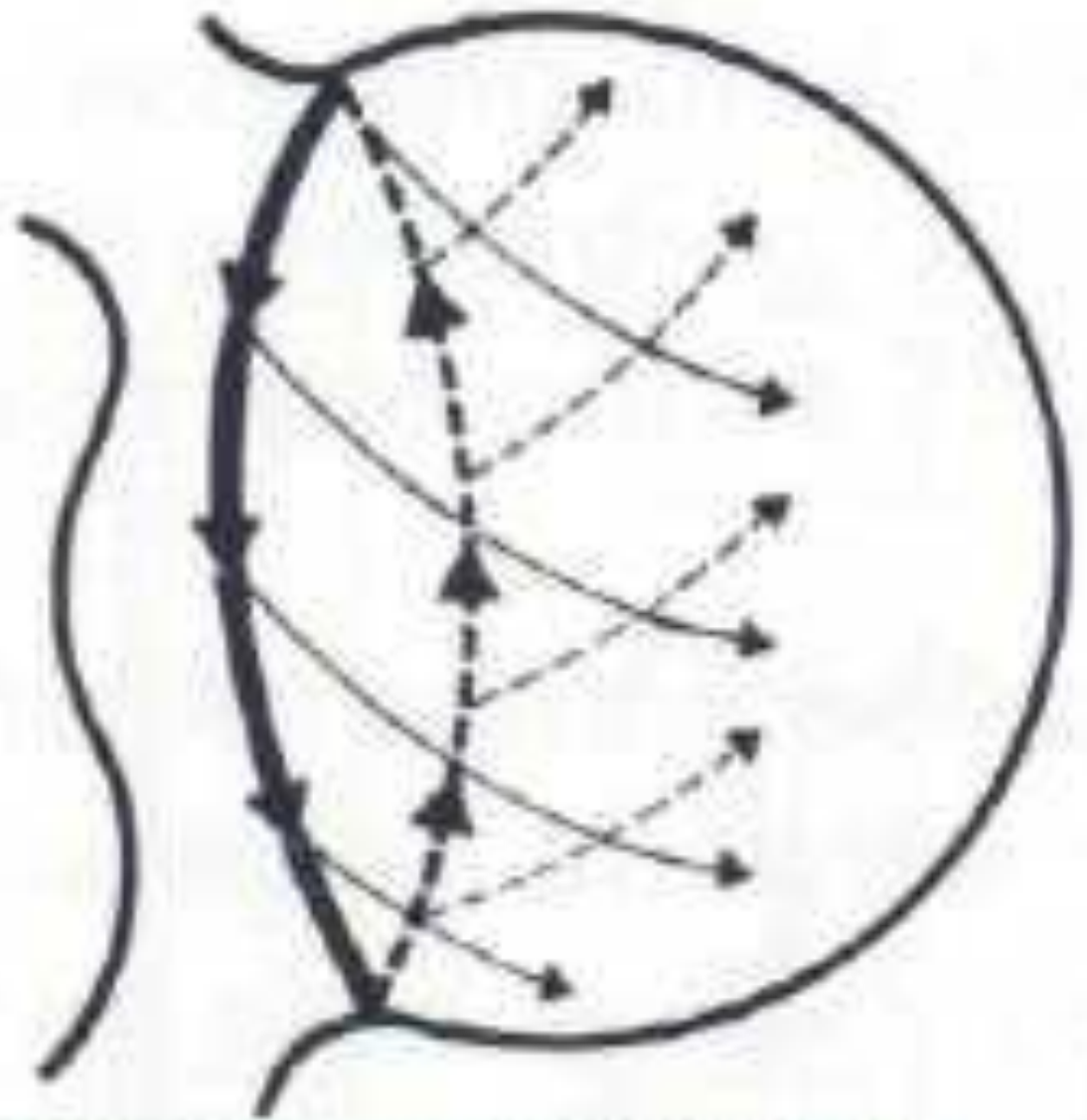
11:06:34 PAUSE

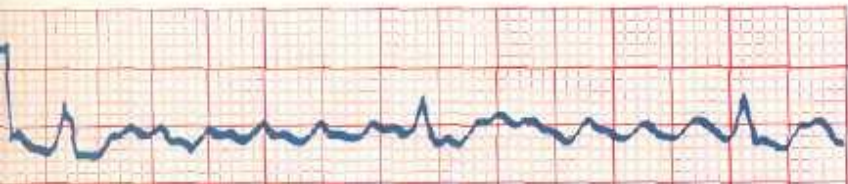
Duration 2.2 sec

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

---

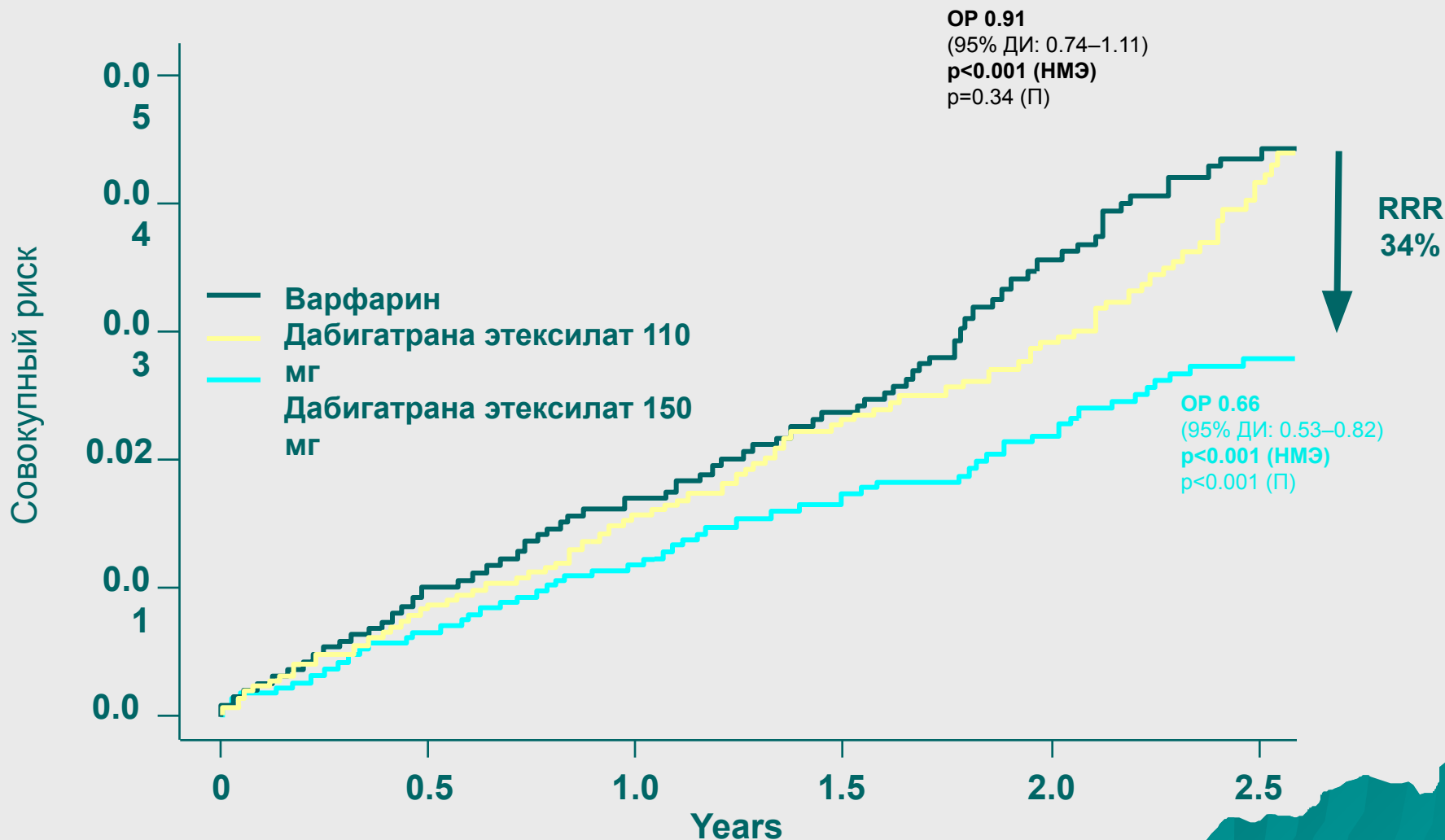
- 18113 пациентов с ФП и повышенным риском ишемического инсульта.
- Половина больных получала дабигатран, другая половина – варфарин.
- Наблюдение продолжительностью 2 года.



## Результаты исследования RE-LY

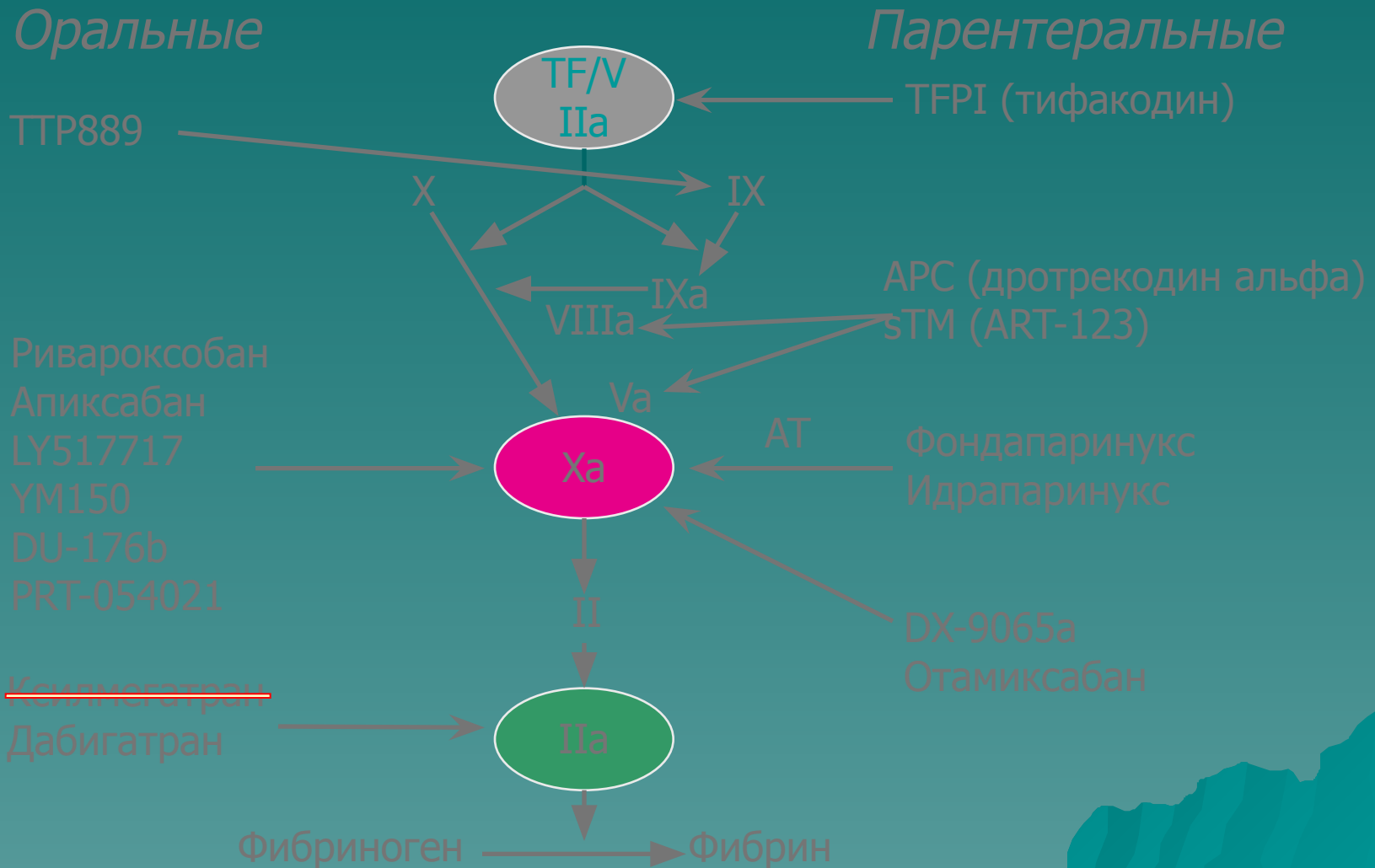
- 1. *Дабигатран в дозе 150 мг x 2 раза в сутки превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП. При этом риск развития кровотечений был одинаковым.*
- 2. *Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее количество геморрагических осложнений.геморрагических осложнений.*

# Время до развития первого инсульта/ИСЭ



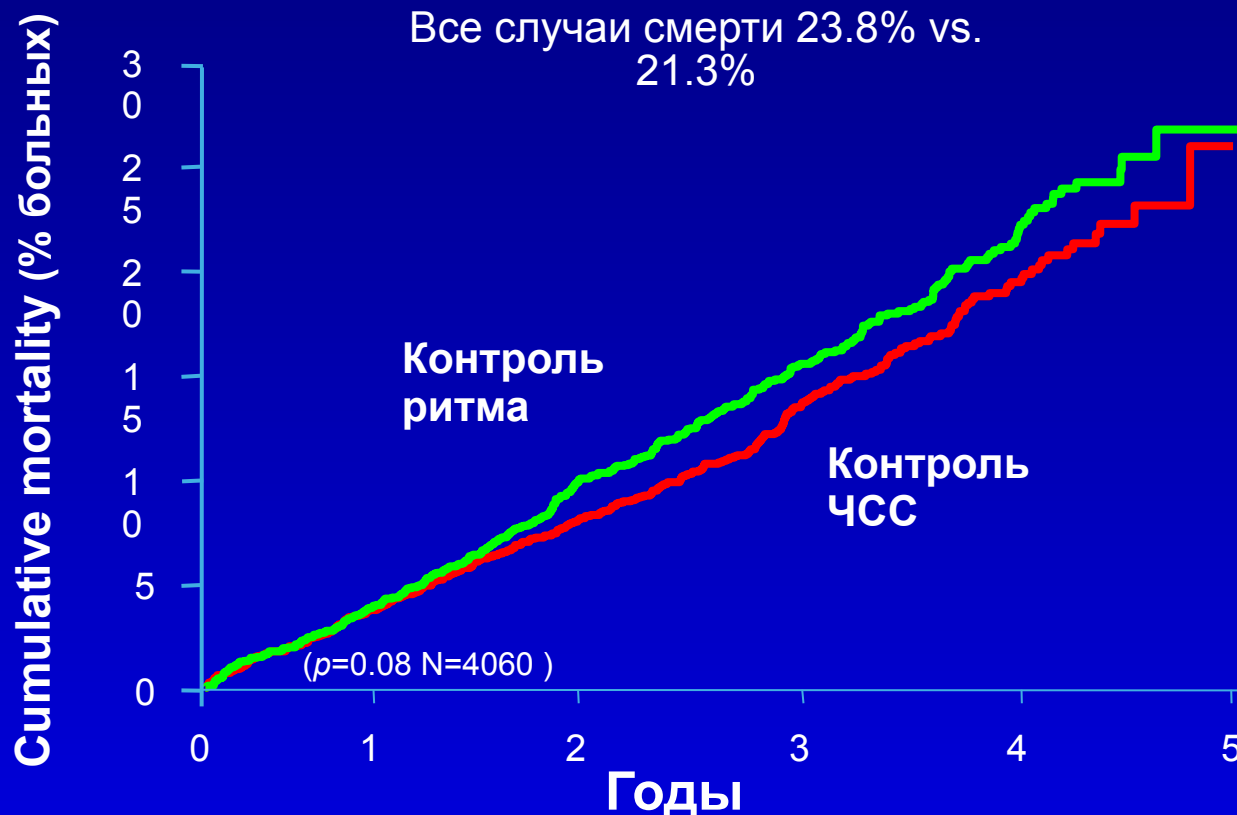
OP – относительный риск; ДИ – доверительный интервал  
 НМЭ – не меньшая эффективность; П - превосходство

# Новые антикоагулянты



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

# AFFIRM - Результаты - Смертность



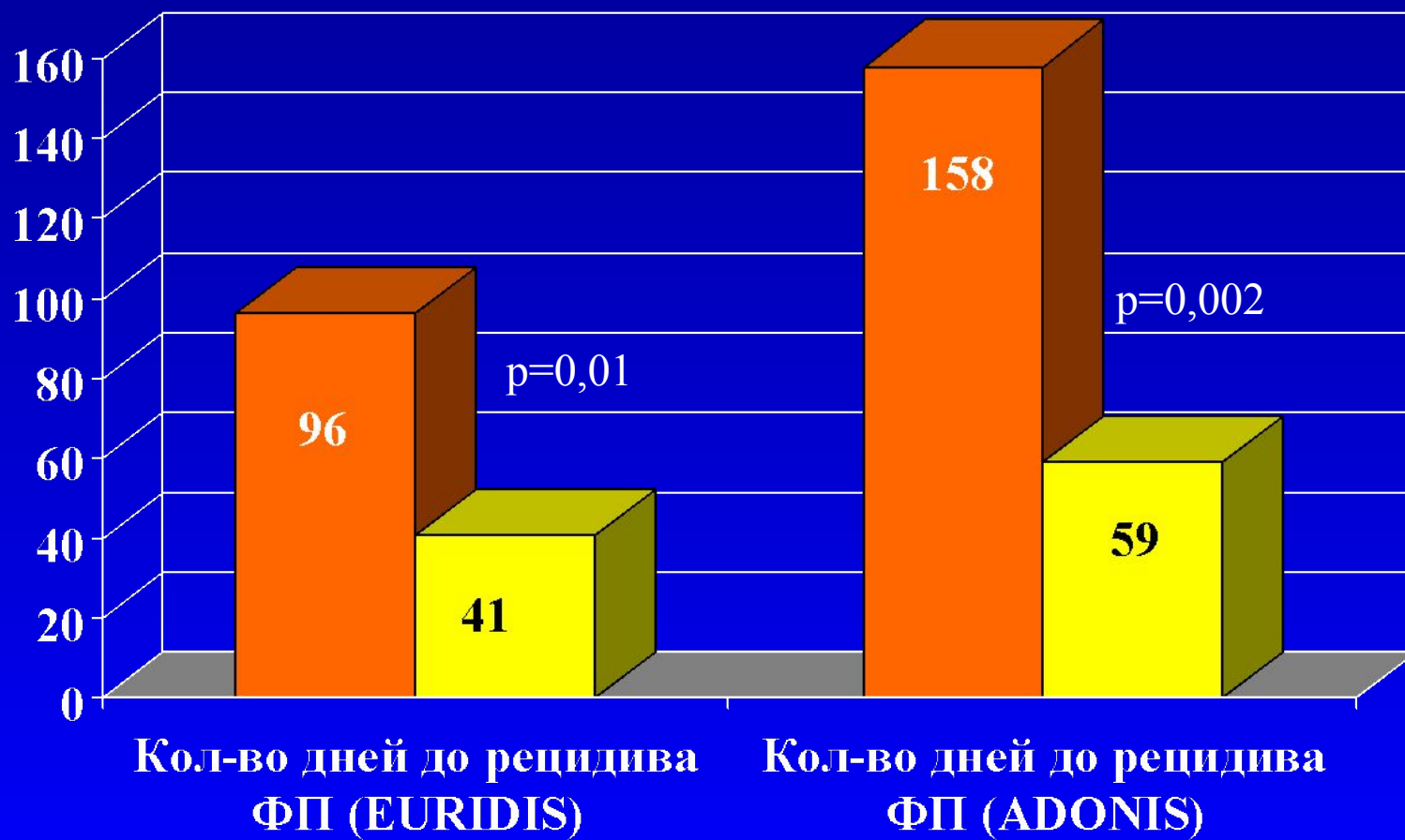
Стратегия	Количество смертей (%)					
Контроль ЧСС	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	257 (16)	306 (21)
Контроль ритма	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)

# 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 →

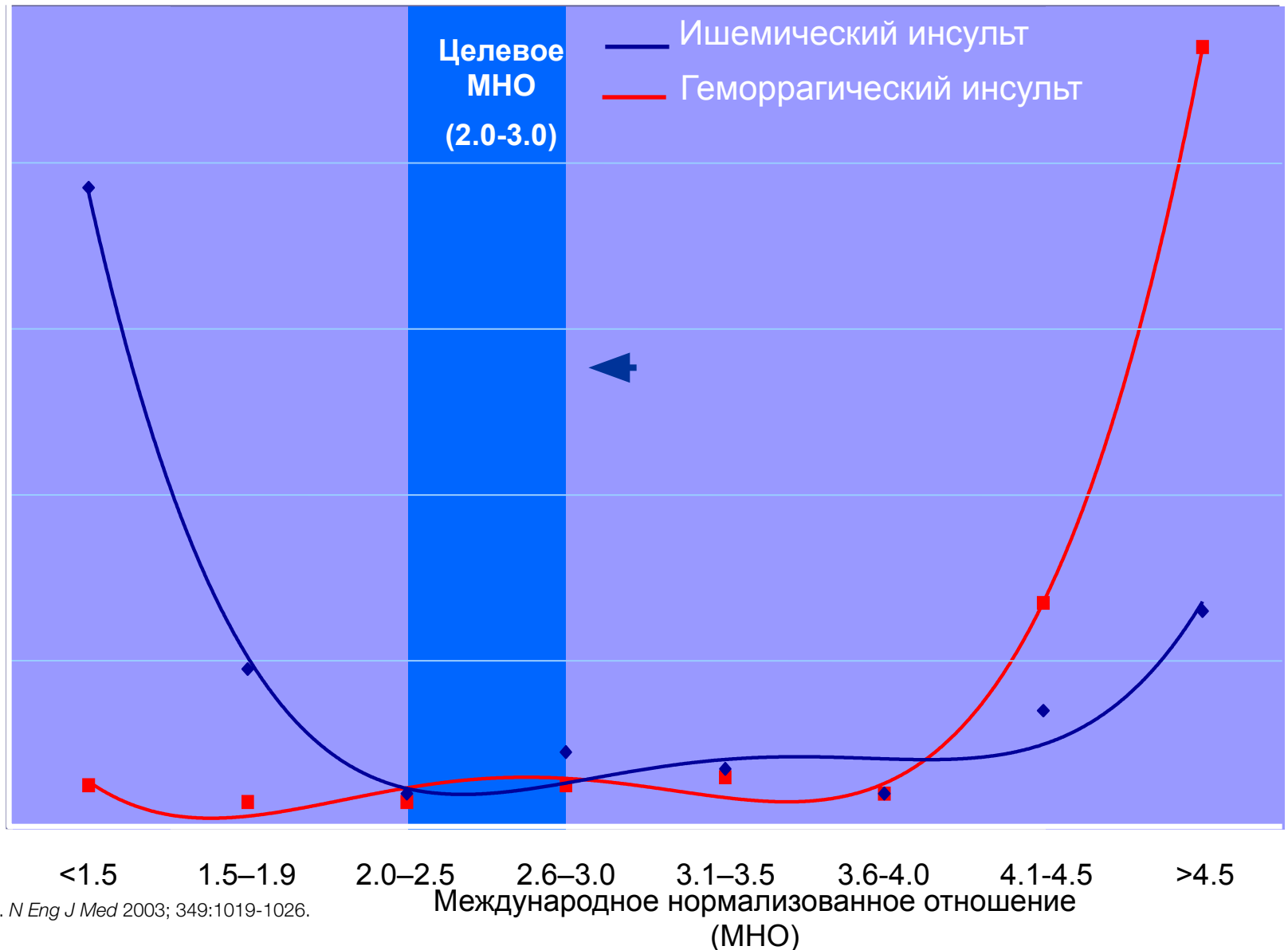
Первичная конечная точка

- 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
<b>Кордарон®</b>	АТМА	<b>Значительное снижение</b>

# Мерцательная аритмия

## СТАФ

### Canadian Trial of Atrial Fibrillation



#### КОРДАРОН® для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий:

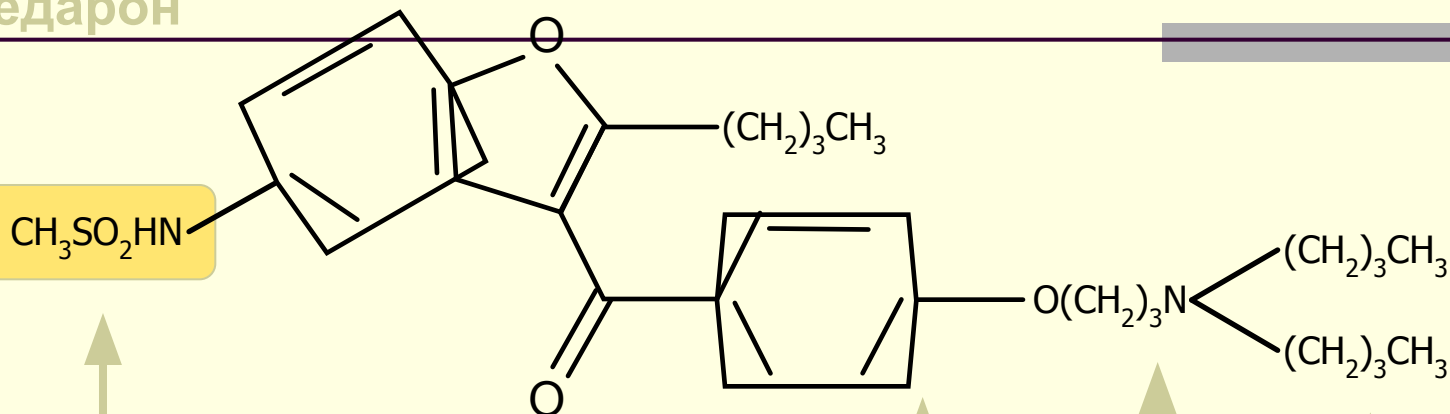
- Достоверно эффективнее Соталола или Пропафенона для сохранения синусового ритма у больных с МА
- Существенно более длительный безрецидивный период
- В низкой дозировке показал хорошую переносимость на протяжении всего периода наблюдения

- 
- 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%.

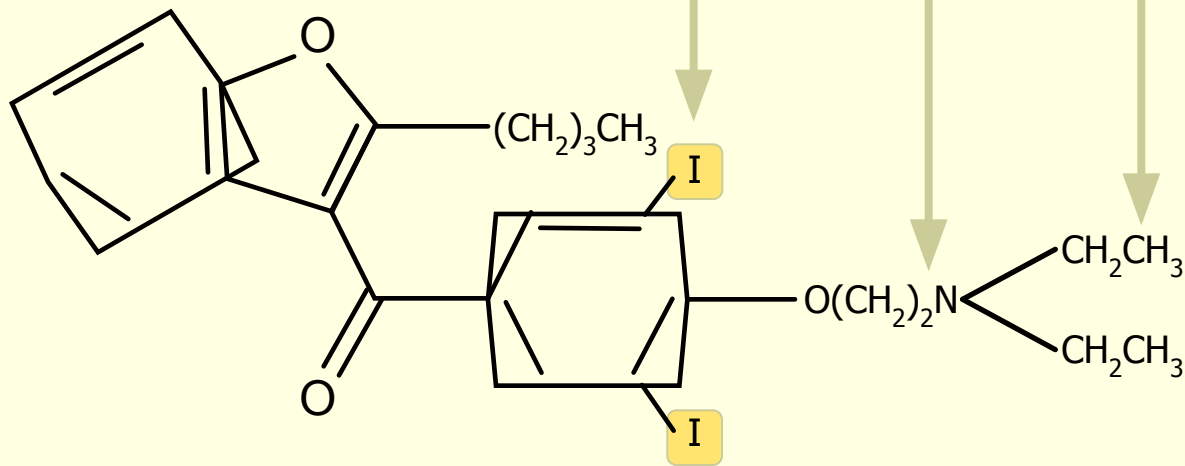
- S.J. Bonnema et. al. J. Clin. Endocrin. Metab. 2002: 87: 112-117/

# Дронедарону свойственен ряд кардинальных структурных отличий от амиодарона

Дронедарон



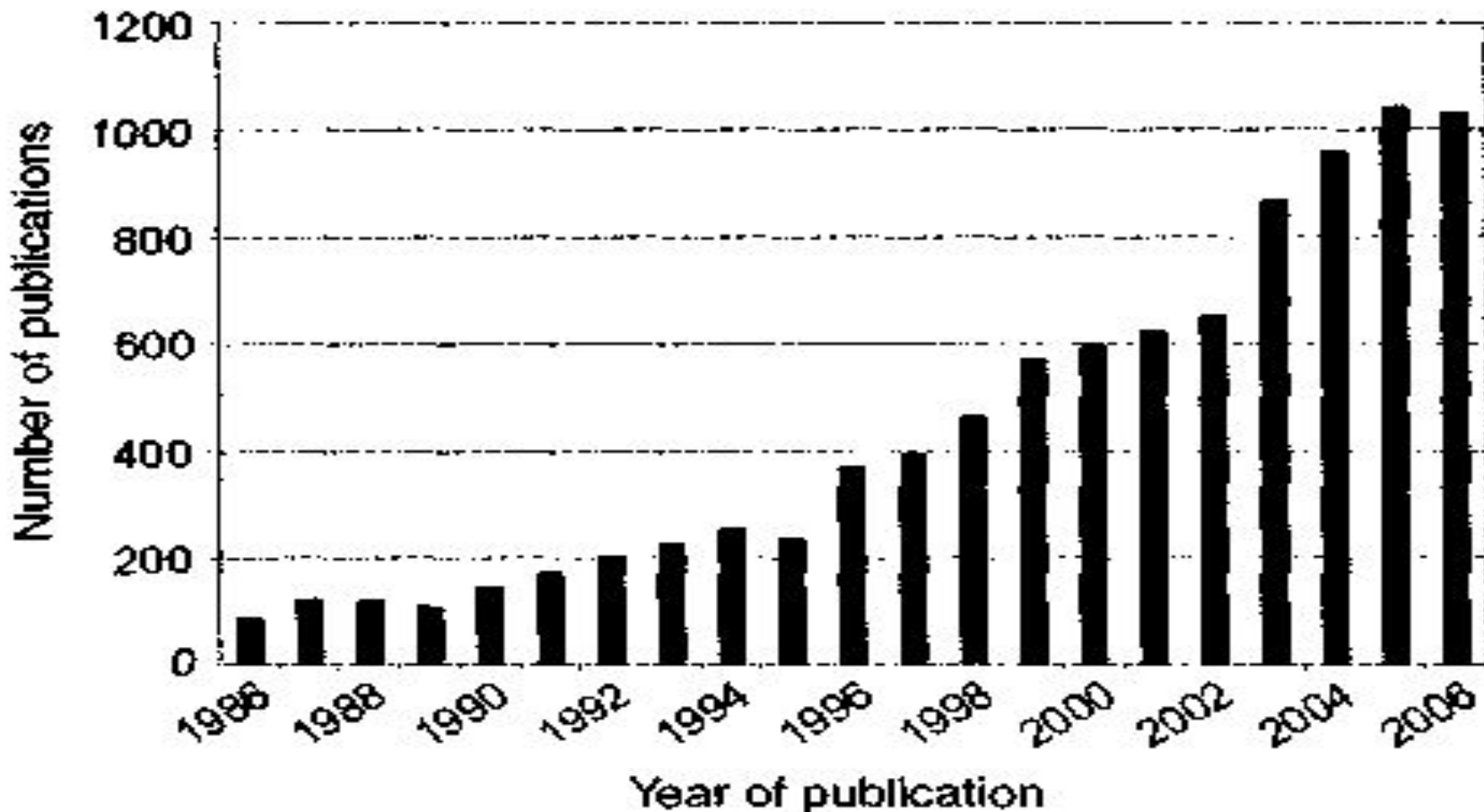
Амиодарон



- 
- 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*