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, антитромботическая сертной с ФП.

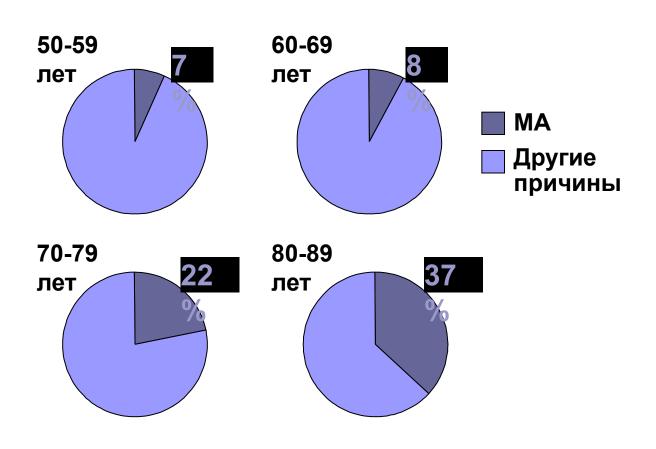
Распространенность фибрилляции предсердий в настоящем и будущем

Предполагаемое число взрослых людей с ФП с США – 1995 –





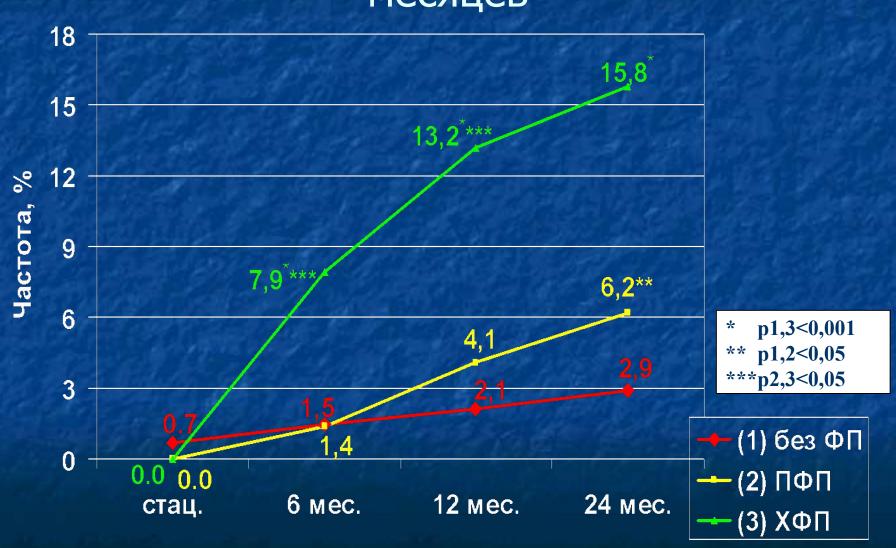
Процент инсультов, связанных с МА в общей когорте причин инсультов



(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 ≥ 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
1	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	
Артериальная гипертония	
Сахарный диабет	
Сердечная недостаточность	1

Индекс CHA₂DS₂-VAS_c

Фонтор ризона	Го
Фактор риска	Баллы
Сердечная	1
недостаточность/дисфункция ЛЖ	
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

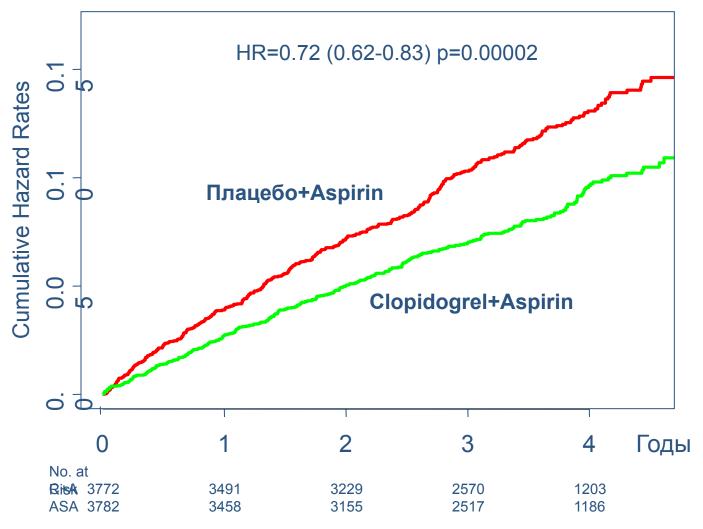
		T		
Буква	Клиническая характеристика	Число		
		баллов		
Н	Гипертония	1		
Α	Нарушение функции почек или печени (по 1 баллу)	1 или 2		
S	Инсульт	1		
В	Кровотечение	1		
L	Лабильное МНО	1		
E	Возраст > 65 лет	1		
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2		
Максимум 9 баллов				

Рекомендации по антитромбоцитарной терапии фибрилляции предсердий с использованием шкалы $\mathrm{CHA}_2\,\mathrm{DS}_2$ - VAS_c

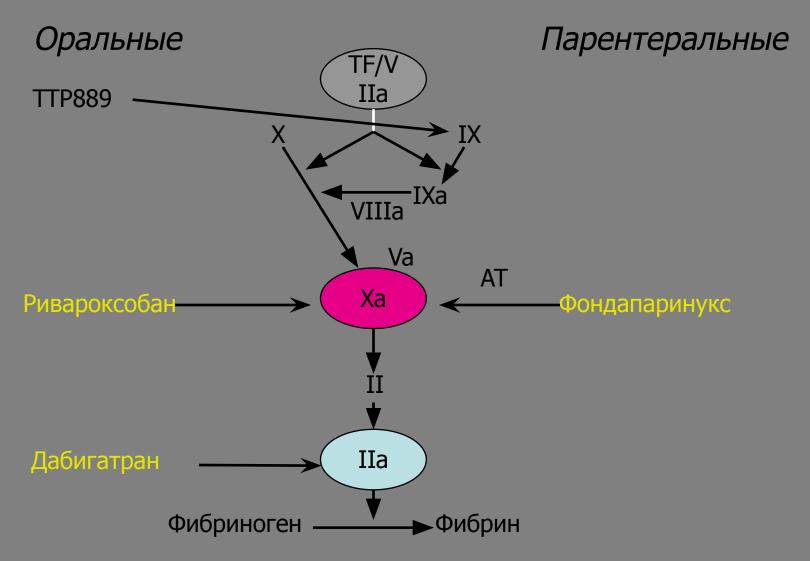
- 0 баллов антитромбоцитарная терапия не показана.
- 1 балл пероральные антикоагулянты или аспирин (75-325 мг)
- ≥ 2 балла пероральные антикоагулянты.
- Примечание: больным, перенесшим инсульт или ТИА, рекомендуется увеличивать МНО ≥ 3,5.

Инсульты



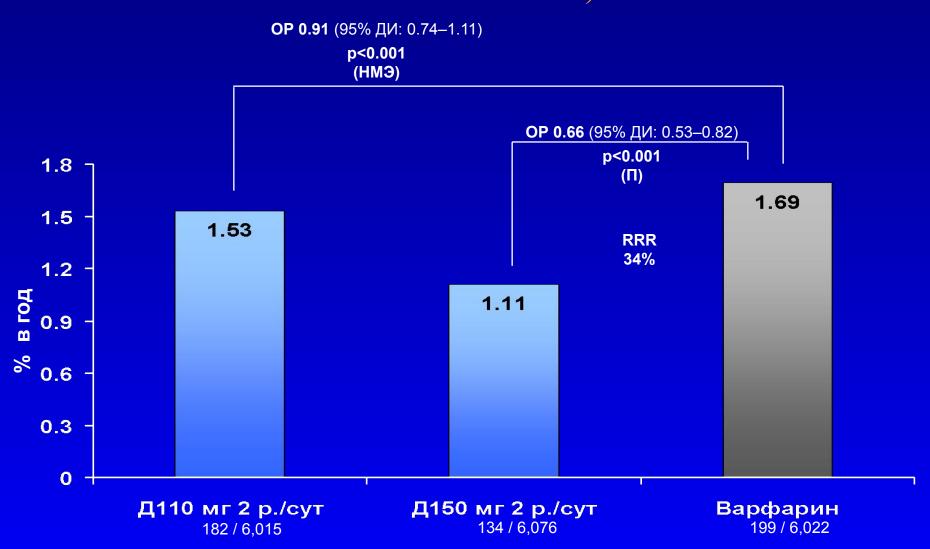


Новые антикоагулянты

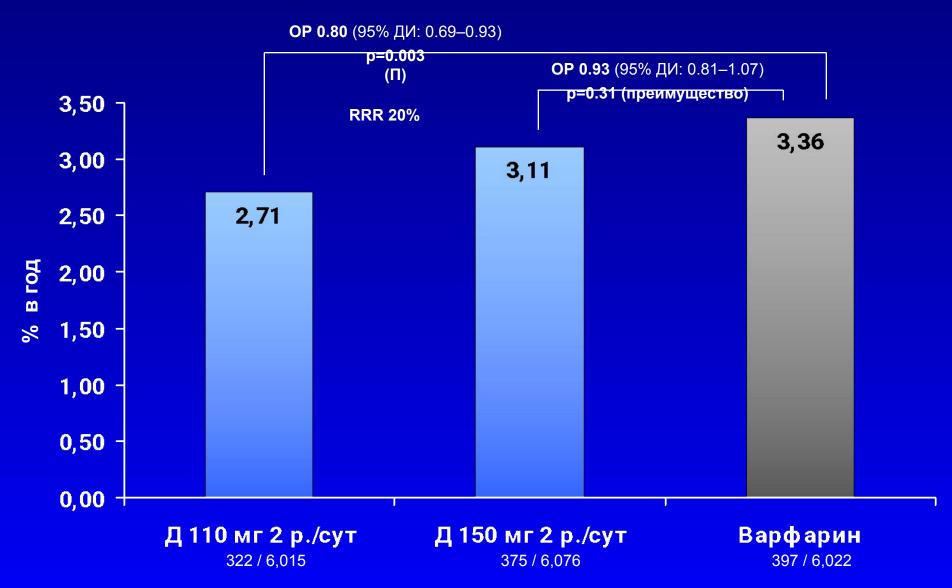


Adapted from Weitz & Bates, J Thromb Haemost 2005

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: пропафенон.

III класс: амиодарон.

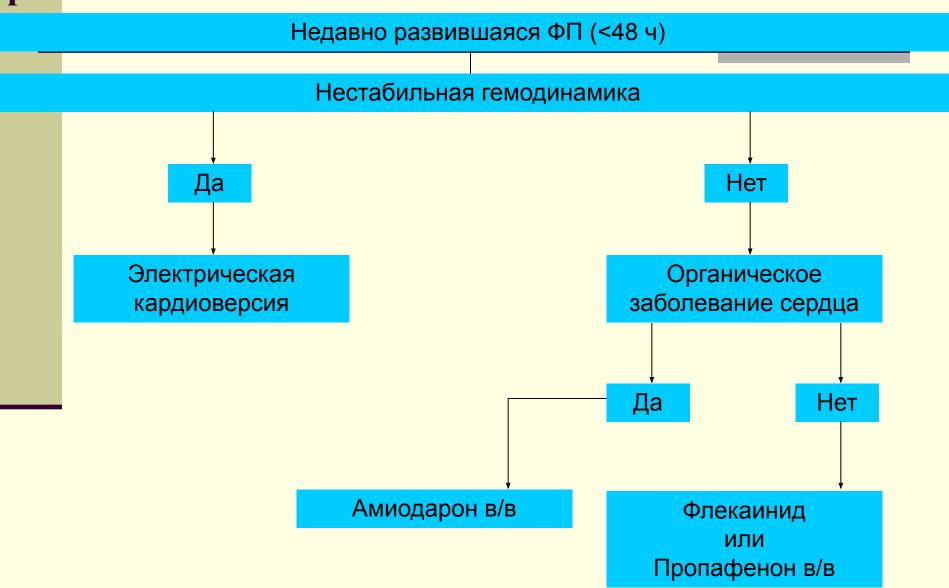
2. Менее эффективные или недостаточно изученные препараты:

1а класс: дизопирамид, прокаинамид.

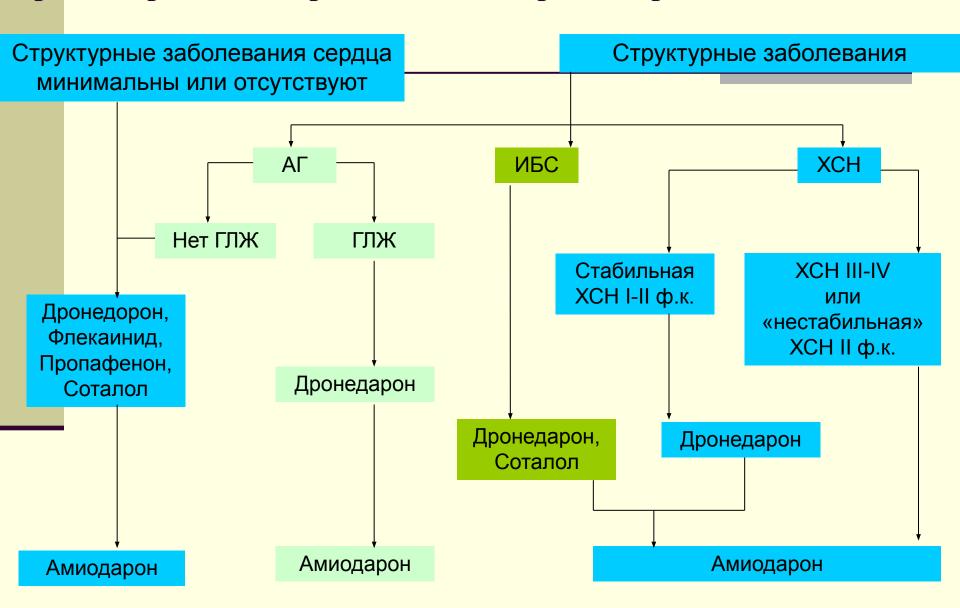
II класс: соталол.

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

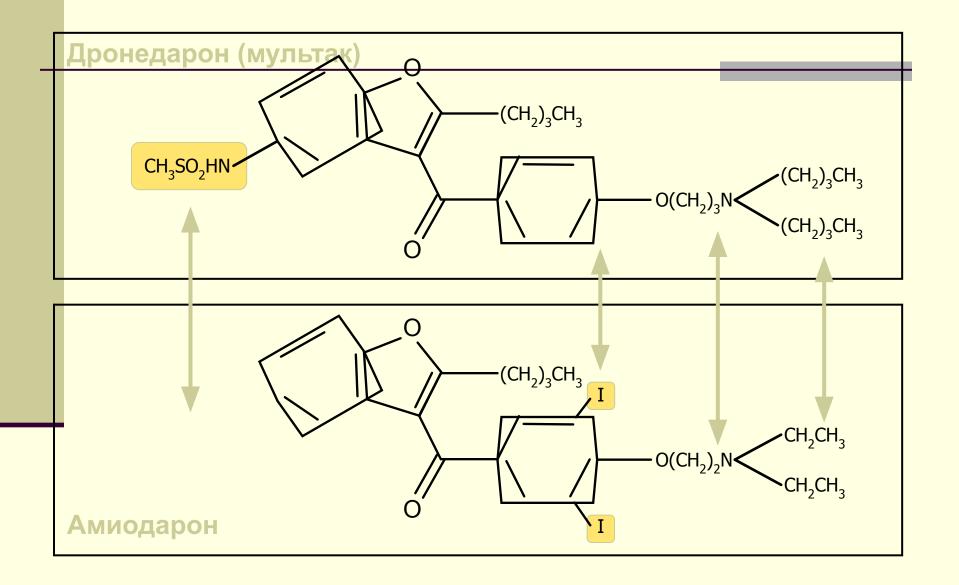
Медикаментозная кардиоверсия при недавно развившейся ФП



Протекторная антиаритмическая терапия при ФП



DRONEDARONE



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**

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

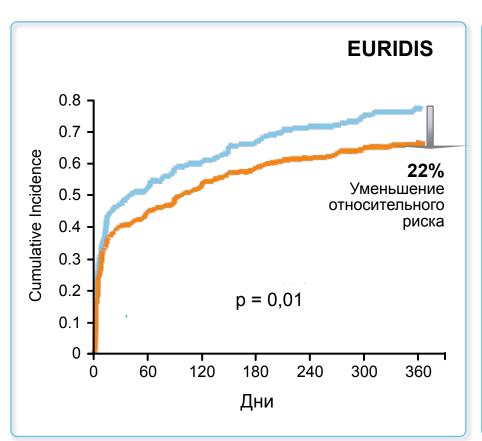
ACT2401 N=124 (US)

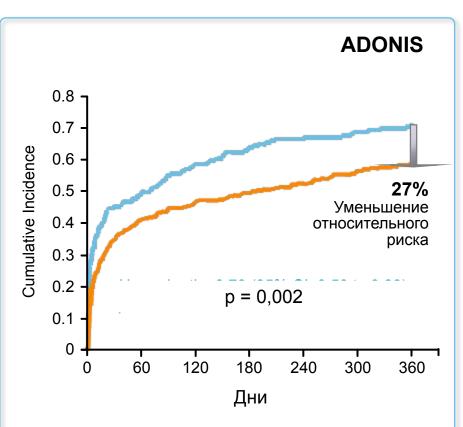
400, 800, 1,200 mg vs плацебо **Безопасность при ХСН**

ANDROMEDA

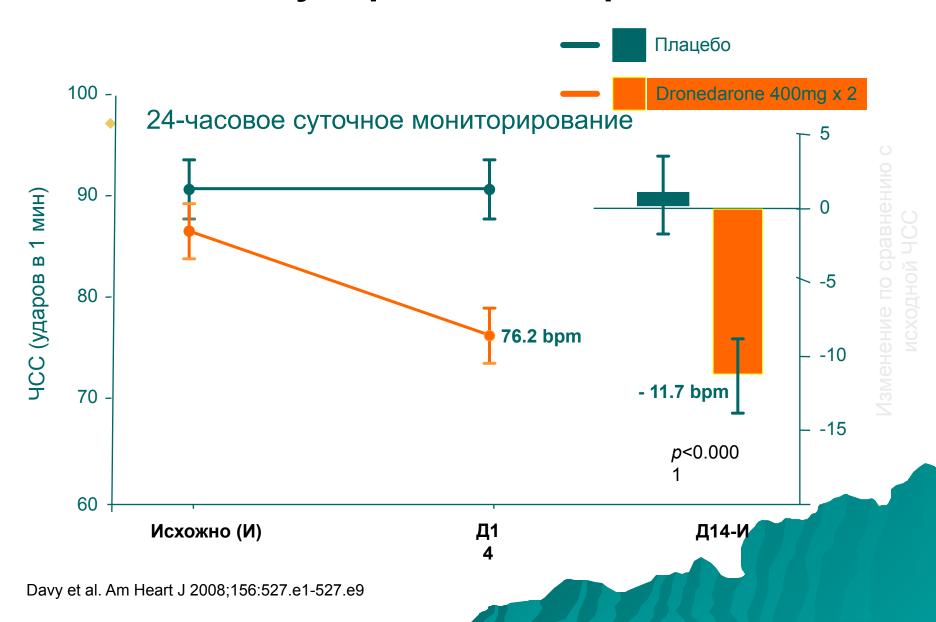
N=627/1000 400 mg x 2 vs плацебо Заболеваемость/Смертность при ХСН

Дронедарон достоверно удлинял время до первого рецидива ФП





ERATO: Дронедарон достоверно уменьшал частоту сердечных сокращений





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)



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

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

^{*} 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 сердечнососудистую госпитализацию или смерть
 - Первое исследование ФП, в котором использовались «нетрадиционные» конечные точки

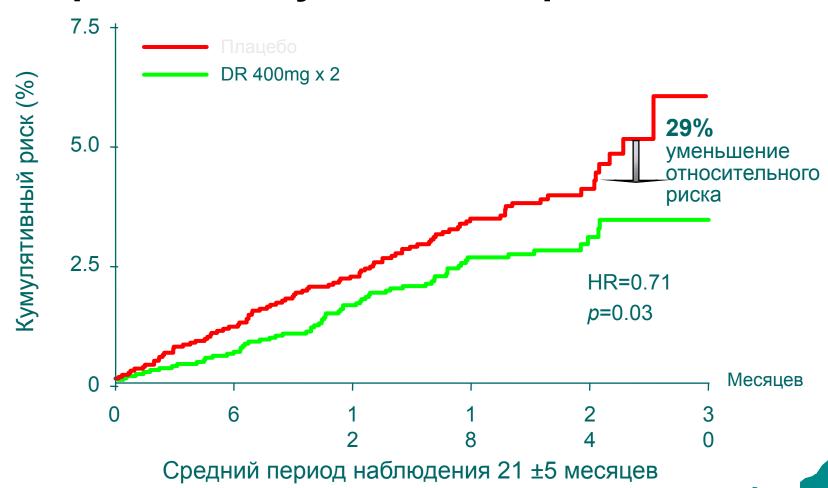
ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ.

Смерть от любых причин



Плацебо **232 2290 2250 1629 63**6

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



ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ. Аритмическая смертность.

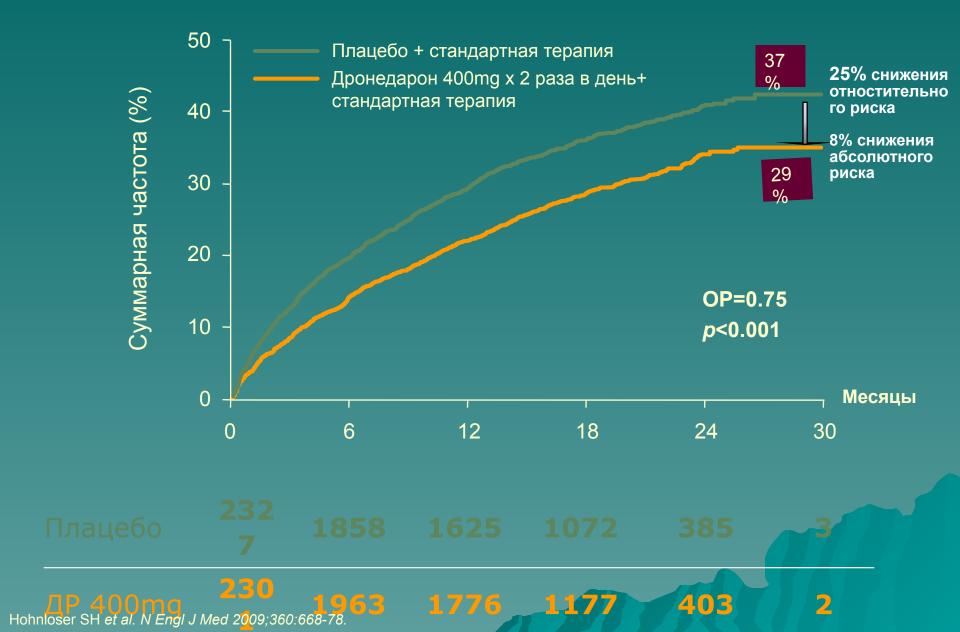


Плацебо **232 2290 2250 1629 63**6

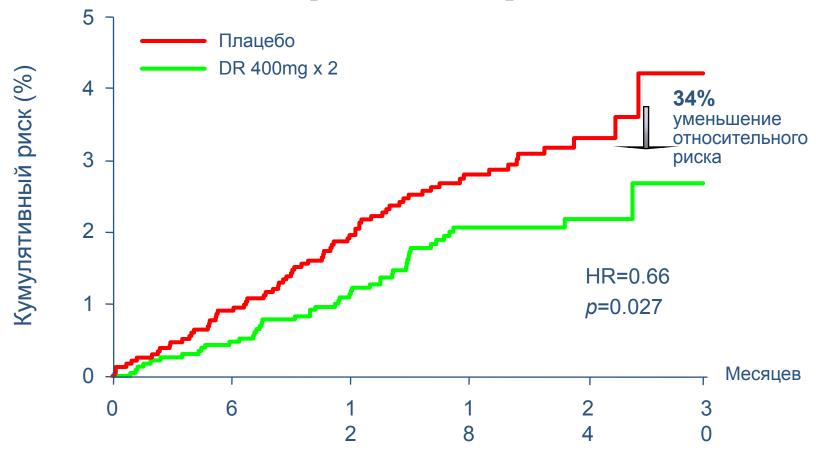
Hohn<mark>bsePSH & WEIG</mark>I J Med 2009;360:66<mark>2-72.74</mark>

ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ.

Госпитализация в связи с сердечно-сосудистой причиной.



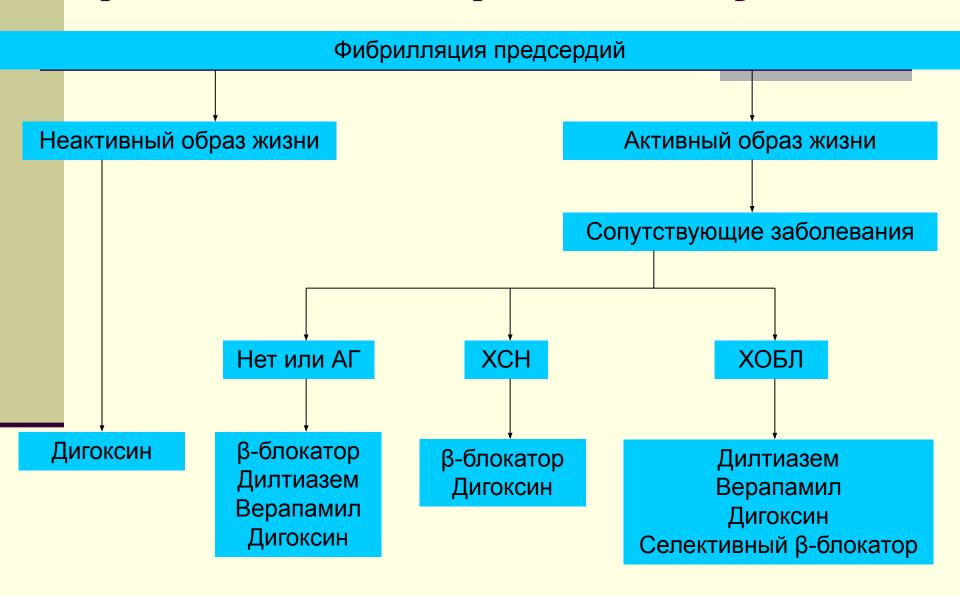
АТНЕNA: Дронедарон уменьшал относительный риск инсульта на 34%



 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



РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И АРИТМОГЕНЕЗ

АКТИВАЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Снижение экскреции Na+ Периферический вазоспазм

Усугубление перегрузки объемом

Усугубление перегрузки сопротивлением

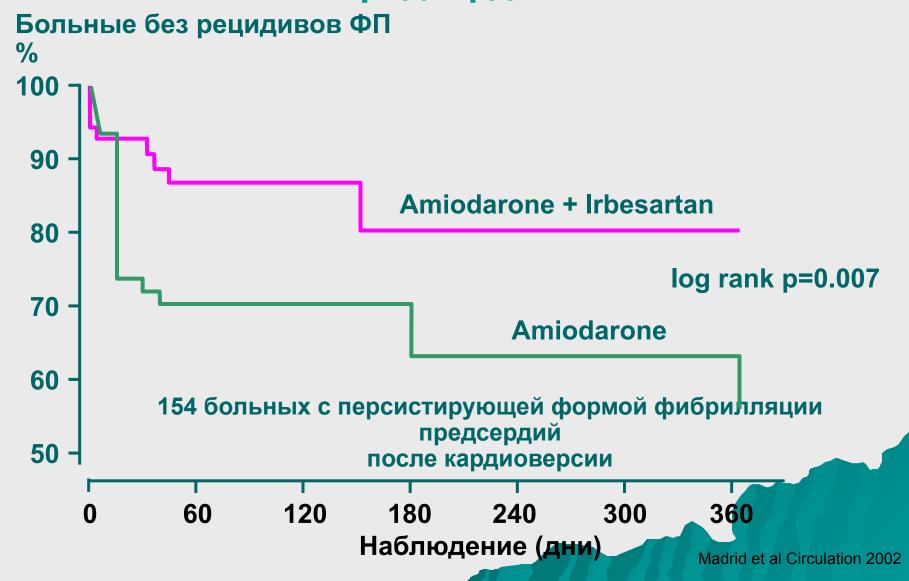
Активация профиброгенных хемокинов в миокарде (МСР-1, TGF-β)

миокардиальный фиброз

РАСТЯЖЕНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Блокада рецепторов ангиотензина II и вторичная профилактика фибрилляция предсердий



- «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».

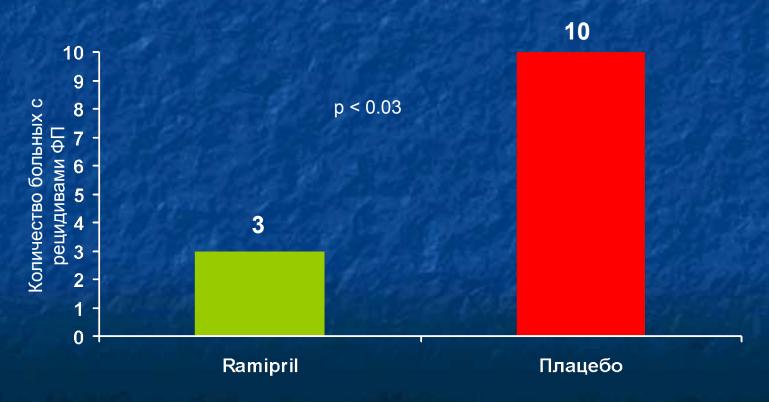


Конечные точки исследования

- 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 ном числе всех побочных с ном числе всех побочных в том числе всех побочных

Эффективность рамиприла во вторичной профилактике «lone» ФП

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

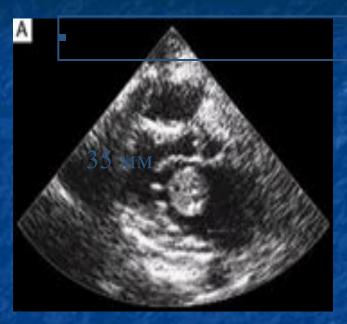


БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРЕДОТВРАЩАЮТ ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ (мета-анализ, 11 клинических исследований, 56308 больных)



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

Троомб в левом предсердии при фибрилляции предсердий





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

Профилактика тромбэмболий при фибрилляции предсердий.

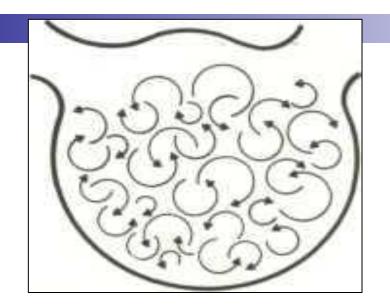


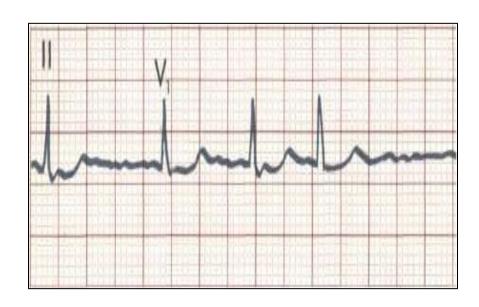


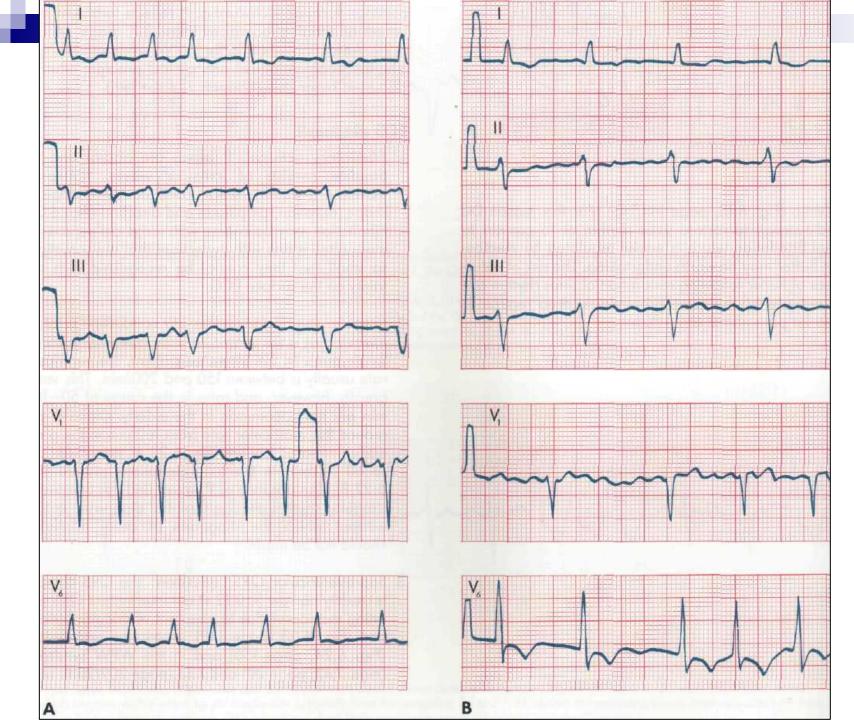


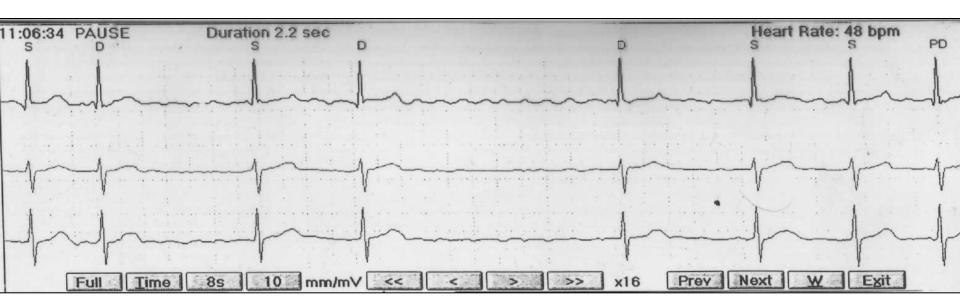
 Метаанализ 29 иследований показал, что аспирин снижает риск возникновения инсульта при ФП на 22%, варфарин – на 64%.

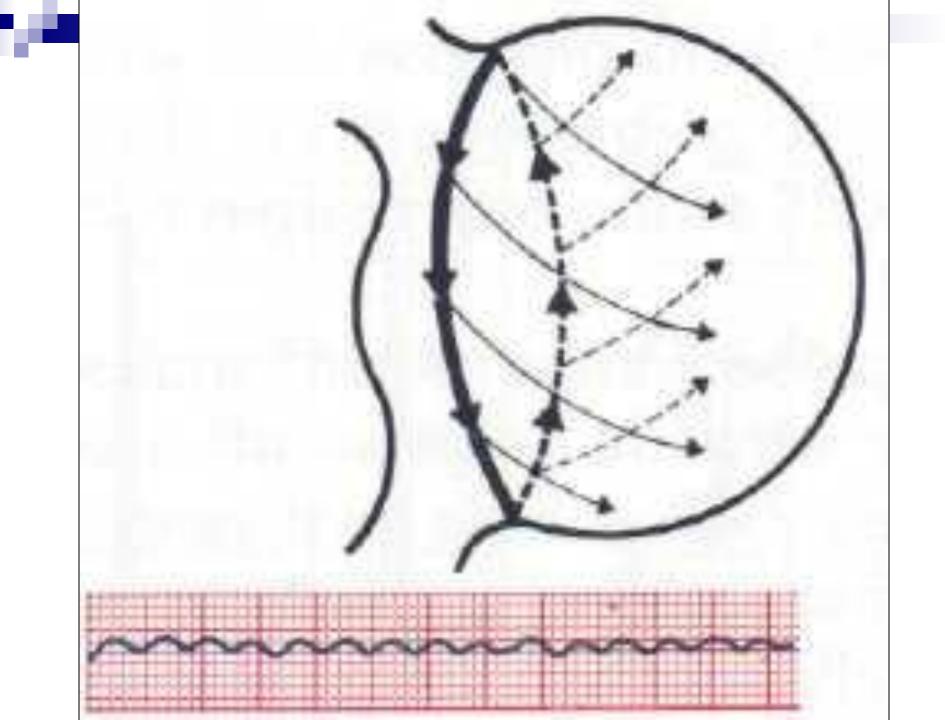
 R. Hart, L. Pearce, M. Aguilar Meta-anlysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. // Ann. Intern. Med.. – 2007. - V. 146. – 857-867.

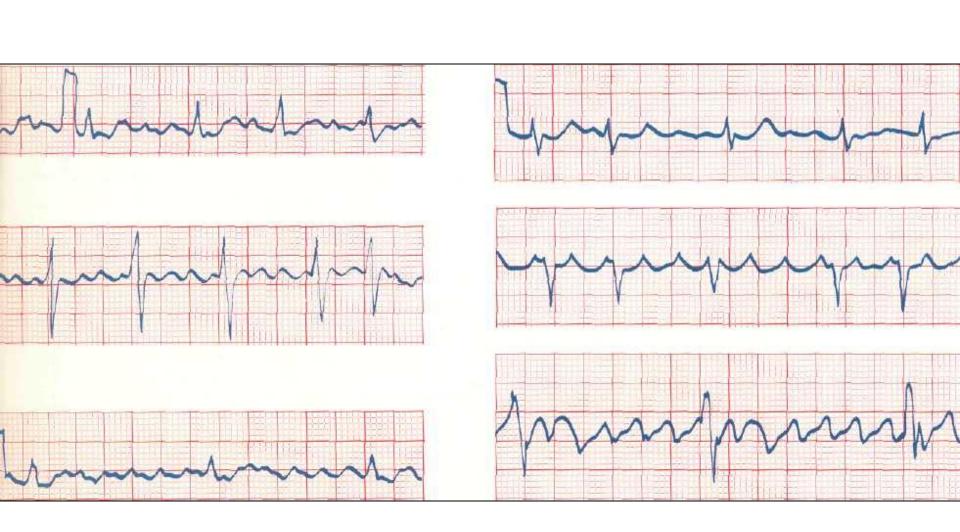












Патогенез тромбообразования в предсердиях

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, Dдимера

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.

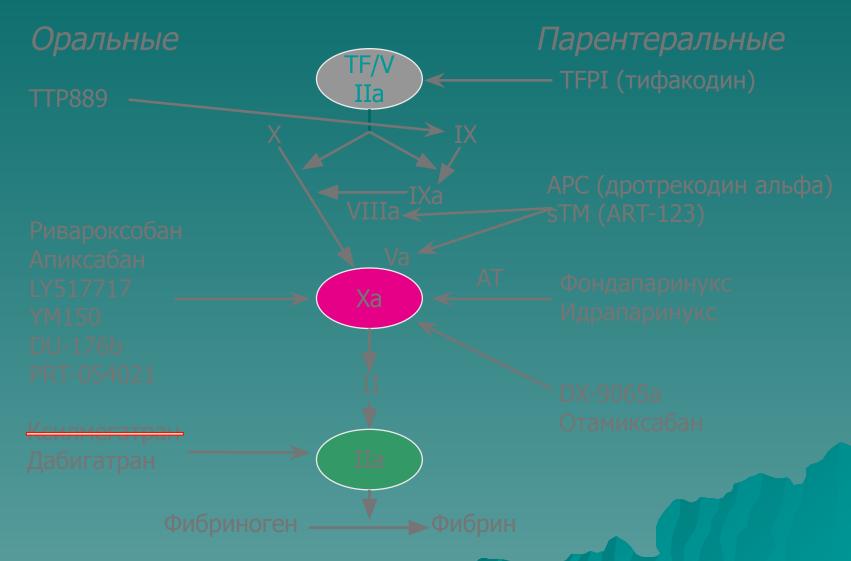
Время до развития первого инсульта/ИСЭ



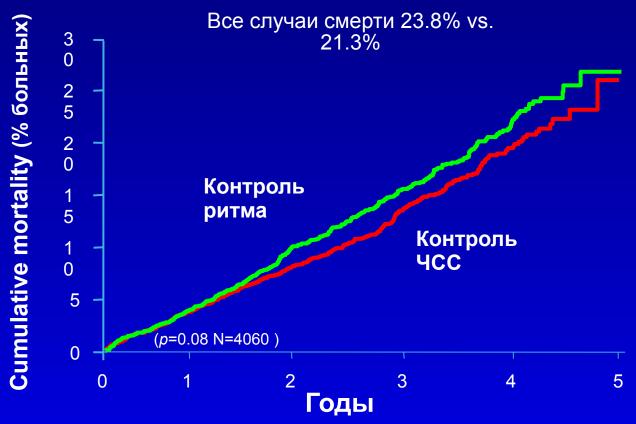
OP – относительный риск; ДИ – доверительный интервал НМЭ – не меньшая эффективность; П - превосходство

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

Новые антикоагулянты



AFFIRM - Результаты - Смертность

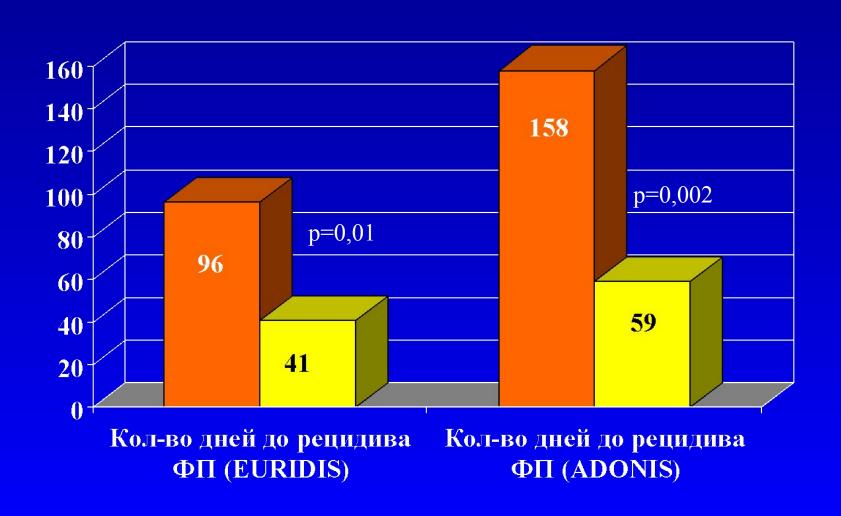


Стратегия			Количеств	о смерте	й (%)	
Контроль ЧСС	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	257 (16)	306 (21)
Контроль ритма	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)

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

Dronedarone 400 mg x 2

Двойное-слепое

Amiodarone 600mg с переходом на 200 mg

тах 12 месяцев —

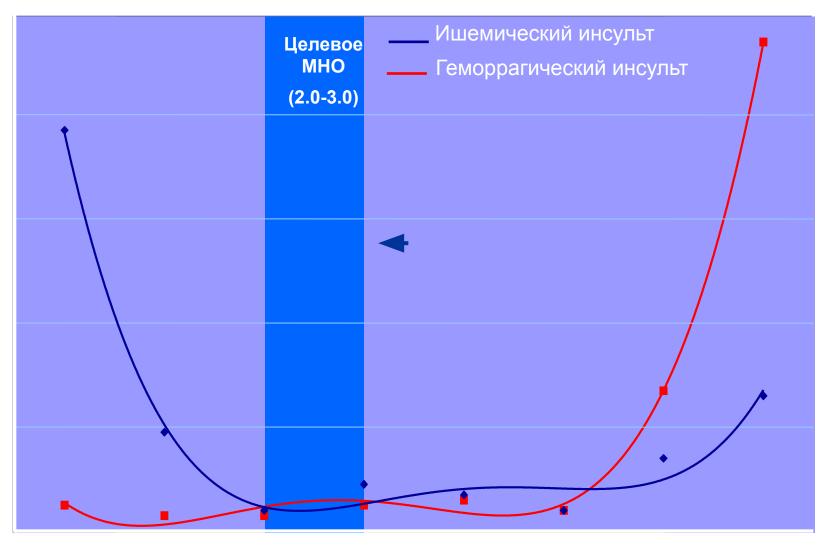
Первичная конечная точка

 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

Узкое терапевтическое окно АВК



<1.5 1.5–1.9

2.0-2.5 2.6-3.0 3.1-3.5 3.6-4.0 4.1-4.5 Международное нормализованное отношение (МНО)

- 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 (1я 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.

М

Препараты для удержания синусового ритма

- і.Симптомов болезней сердца нет:
 - 1. Пропафенон, 2. Соталол, 3. Амиодарон.
- II. Выраженная ГЛЖ. Амиодарон.
- III. ИБС.
- 1. Соталол, 2. Амиодарон.
- IV. CH.

Амиодарон.

Антиоритминоские пропараты I и III классов у

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



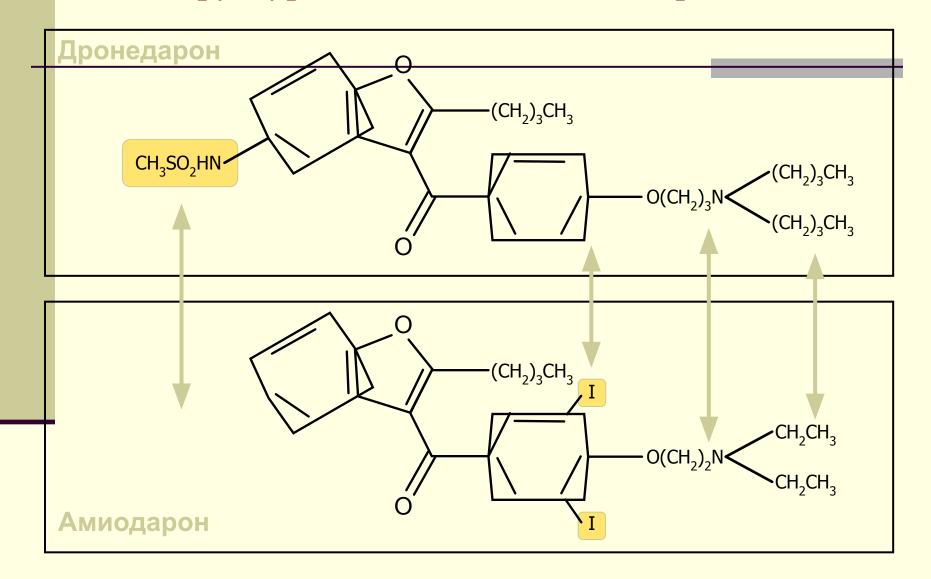
КОРДАРОН[®] для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий:

- 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/

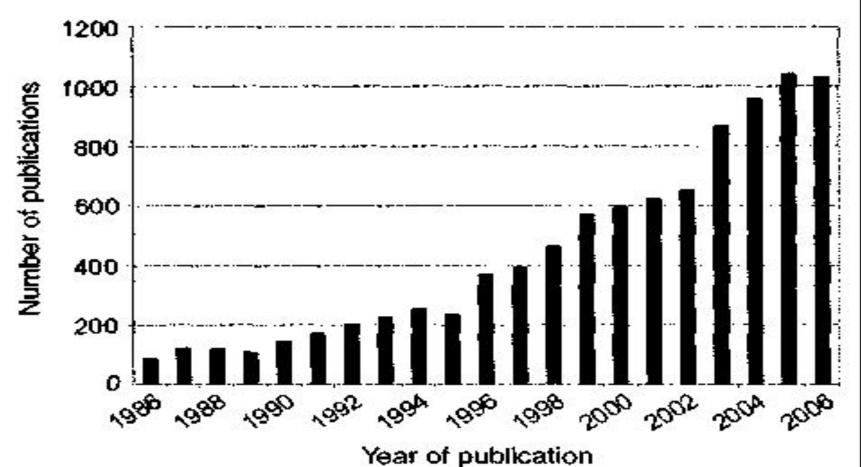
Дронедарону свойственен ряд кардинальных структурных отличий от амиодарона



 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))



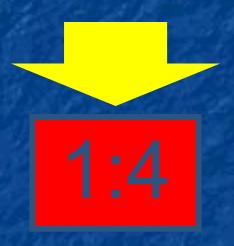
R. Nieuwlaat et. al Atrial fibrillation in the real world: undecided issues. Eur Heart J. Supplement 1. v.9, p.1127-1135.

- 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</u> (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:





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