

Белялов Фарид Исмагильевич

Фибрилляция предсердий 2014



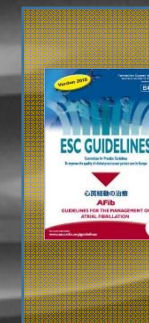
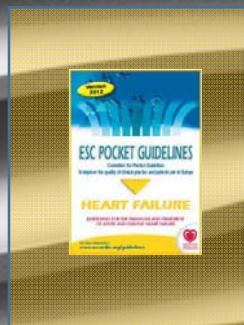
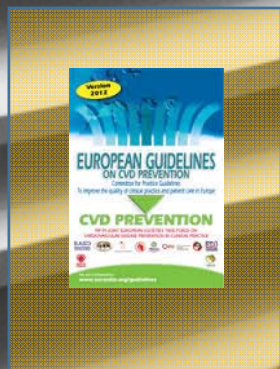
European Heart Journal (2014) **35**, 3250–3257
doi:10.1093/eurheartj/ehu312

CURRENT OPINION

The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology

Paulus Kirchhof^{1,2,3*}, Karin R. Sipido⁴, Martin R. Cowie⁵, Thomas Eschenhagen⁶, Keith A.A. Fox⁷, Hugo Katus⁸, Stefan Schroeder⁹, Heribert Schunkert¹⁰, Silvia Priori¹¹, and ESC CRT R&D and European Affairs Work Shop on Personalized Medicine

Иркутск, 11.12.2014



Научные исследования

Факторы риска

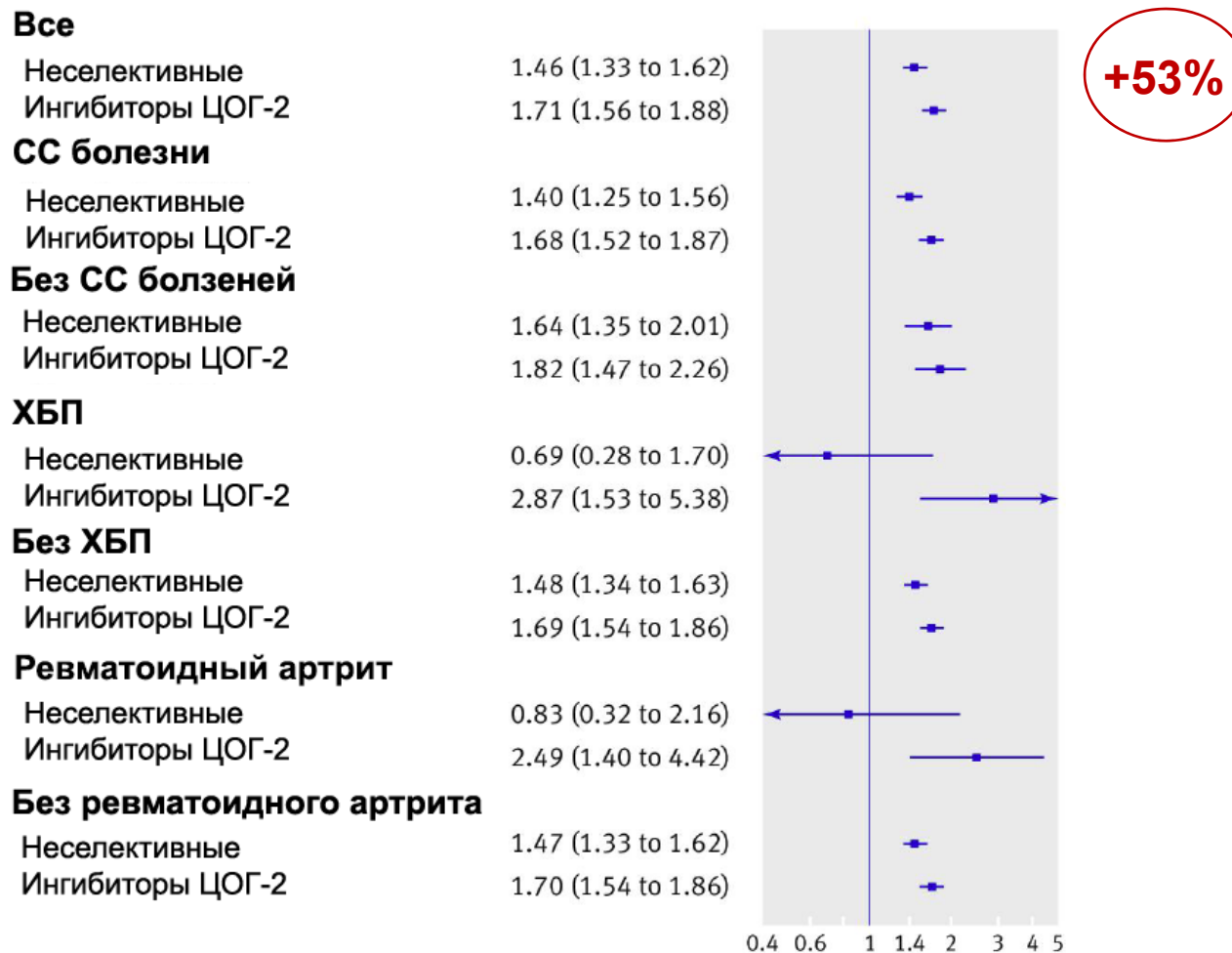
Клапанная ФП

- Митральный стеноз повышает риск ТЭ.
- Митральная регургитация снижает риск ТЭ, особенно при дилатации ЛП.

Бифосфонаты и риск ФП

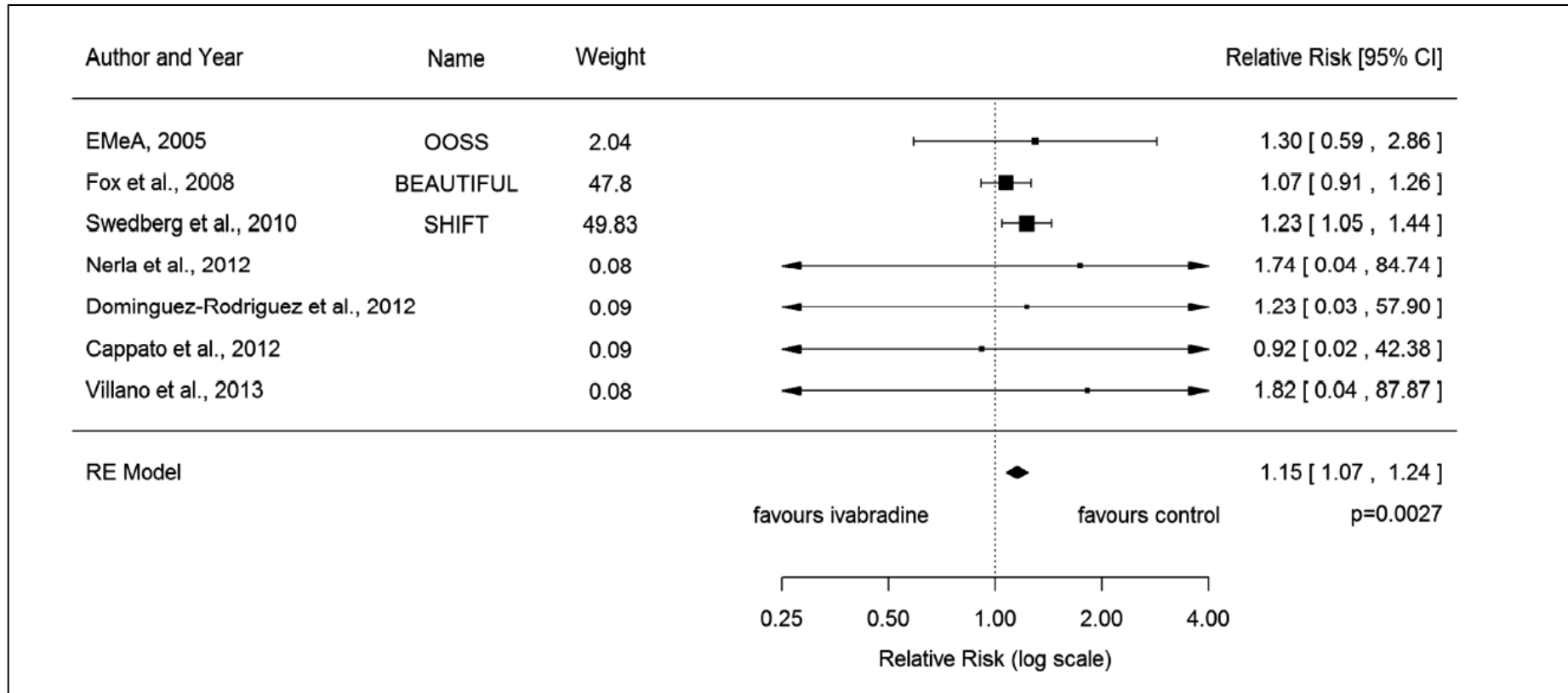
- Бифосфонаты (внутривенные и пероральные) могут повысить риск ФП на 22–40%
- Абсолютный риск невелик 0.4–1.1%
- Не возрастает частота инсультов и смертность

НПВП и риск ФП



НПВП повышают риск ФП, тромбозмолий, кровотечений

Ивабрадин и риск ФП



Прием ивабрадина на 15% повышает риск ФП
(проаритмогенный эффект, брадизависимая форма?)

Ивабрадин провоцирует TdP при комбинации с препаратами удлиняющими QT

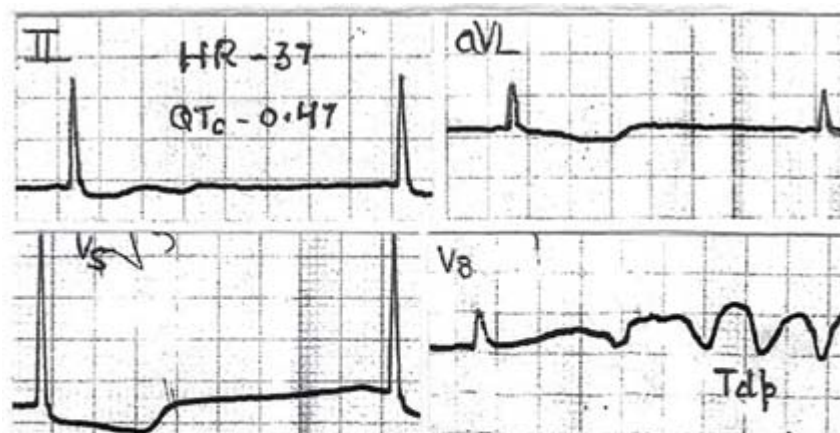
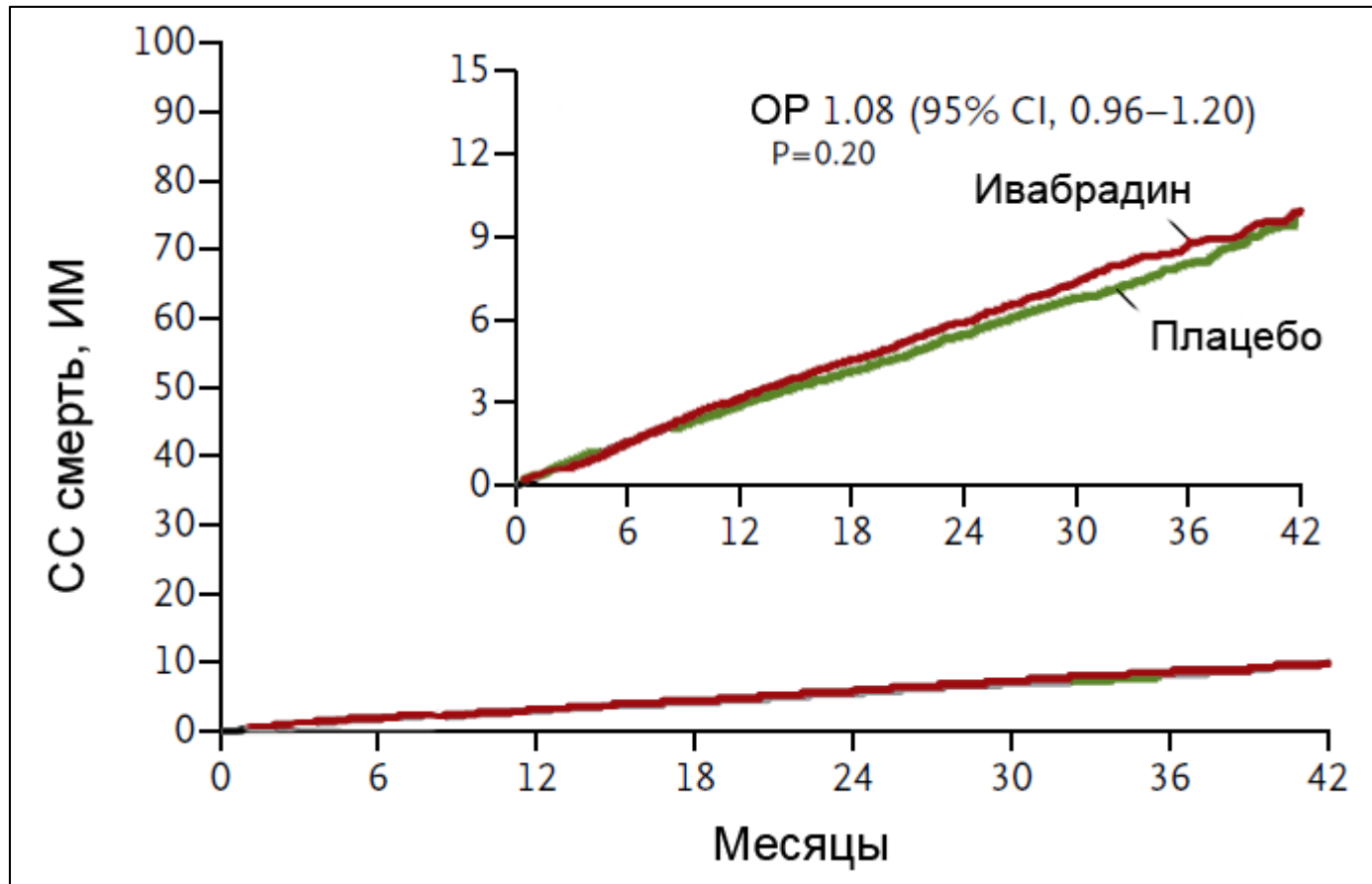


Fig. 2 : Electrocardiogram showing absence of P wave, slow junctional rhythm, prolonged QTc interval and transient Torsades de Pointes (TdP)

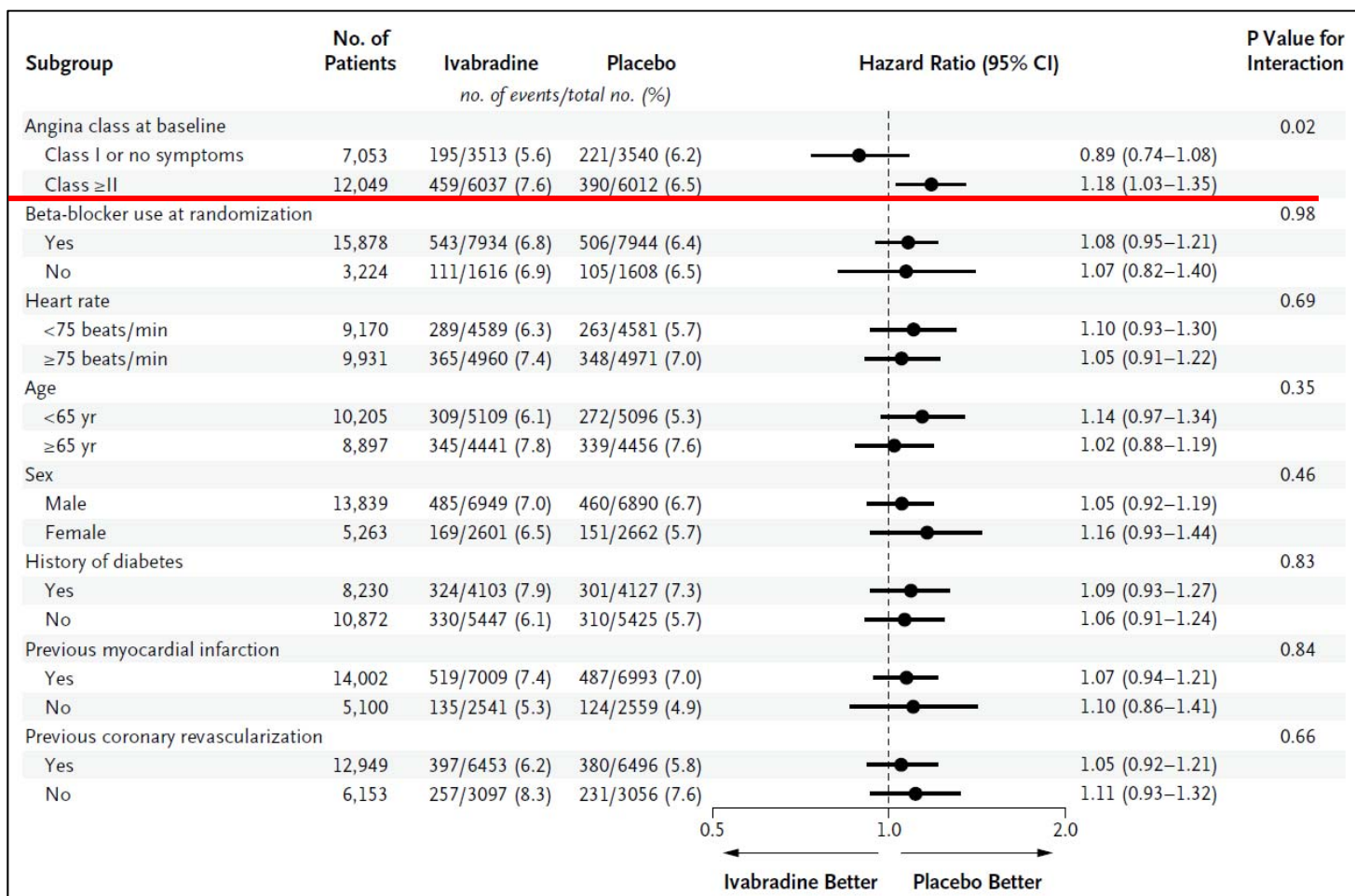
Неудачи гипотезы «полезной брадикардии»



Ивабрадин при стабильной ИБС без СН с ЧСС >70 в мин

SIGNIFY

Ивабрадин при стенокардии II-IV ФК



**Прием ивабрадина может увеличить
риск СС событий**

SIGNIFY



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

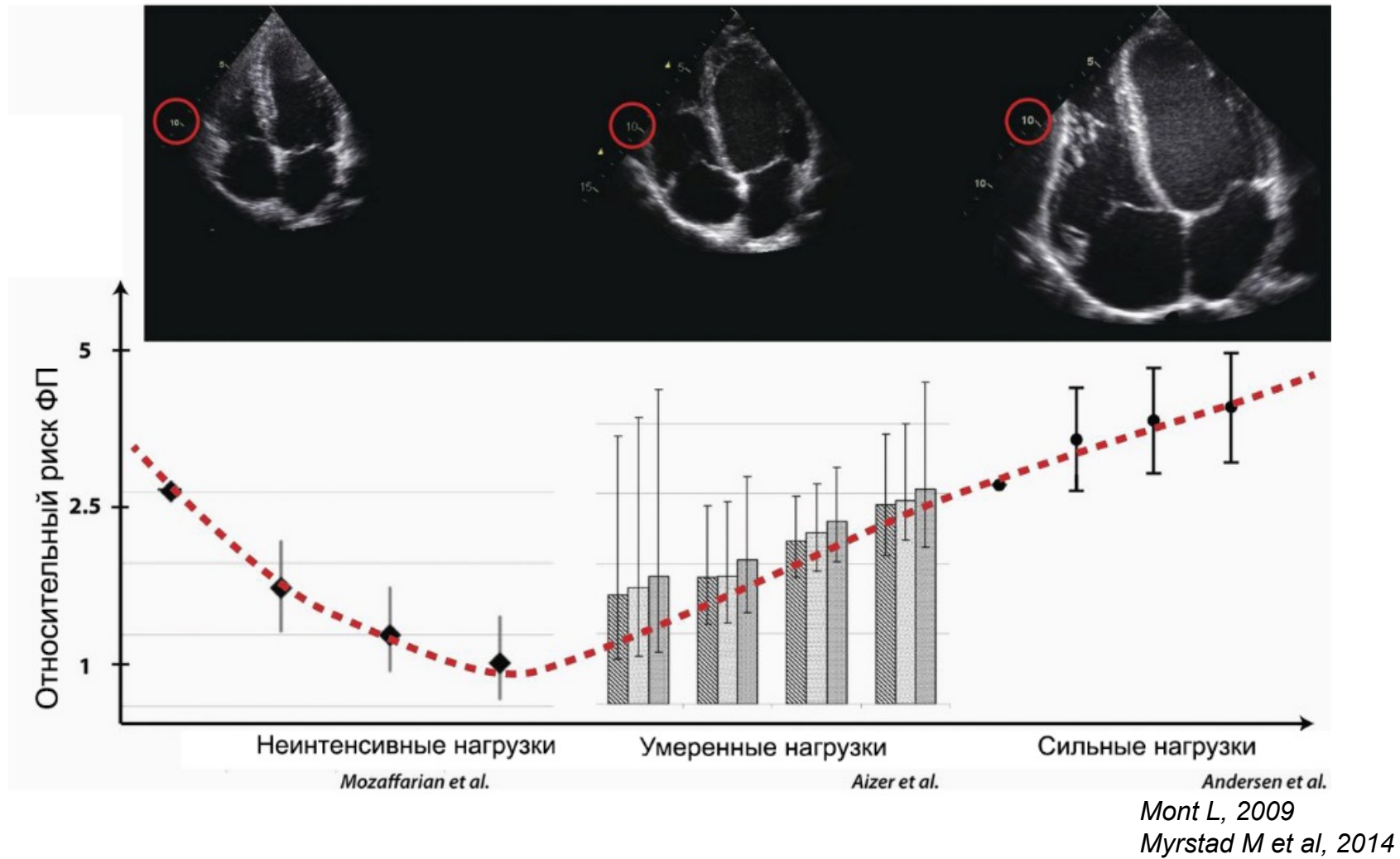
21 November 2014
EMA/705247/2014

European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine)

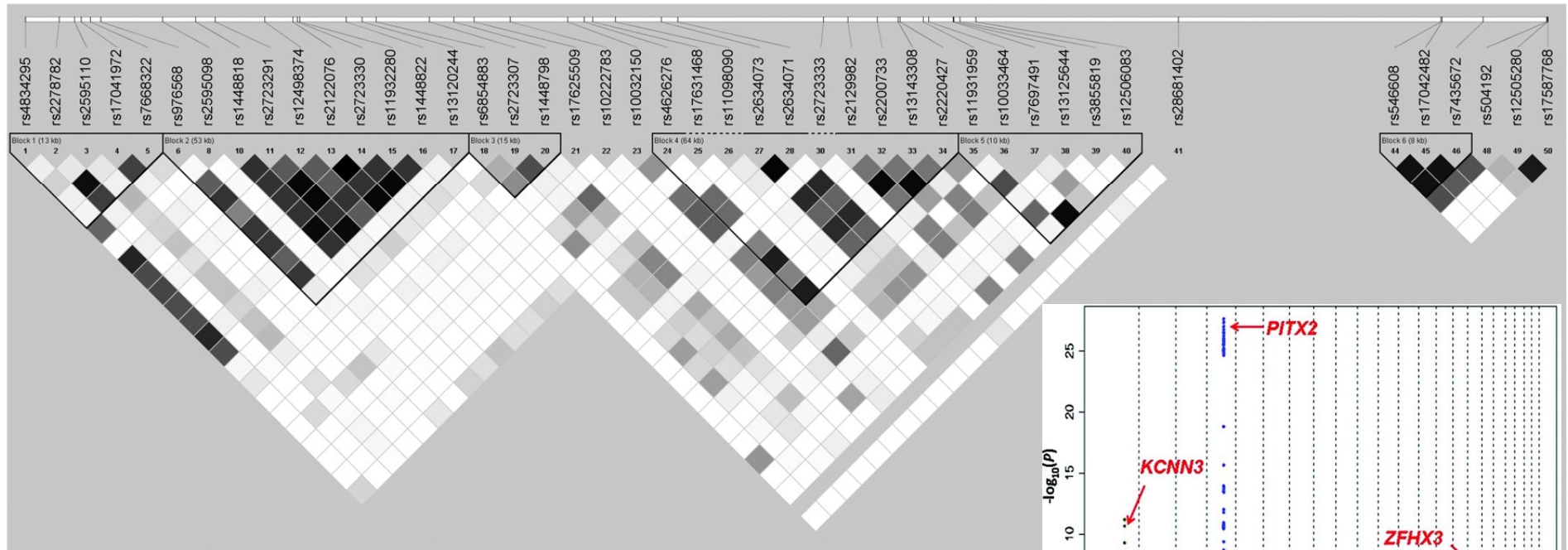
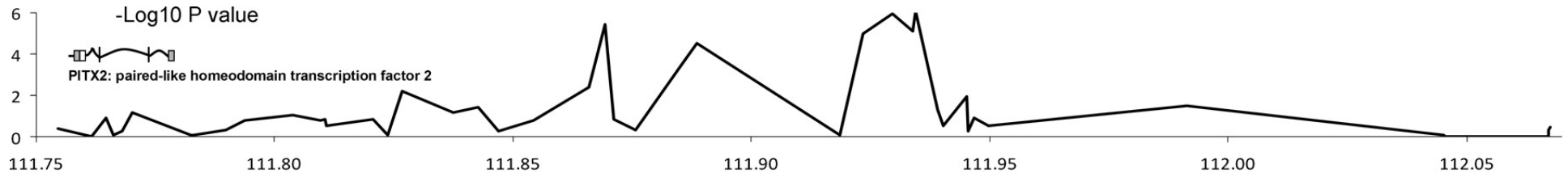
- In the symptomatic treatment of patients with chronic stable angina, Corlentor/Procoralan should only be started if the patient's resting heart rate is above or equal to 70 beats per minute (bpm).
- The starting dose of Corlentor/Procoralan should not exceed 5 mg twice daily and the maintenance dose of Corlentor/Procoralan should not exceed 7.5 mg twice daily.
- Corlentor/Procoralan should be discontinued if the symptoms of angina do not improve within 3 months. In addition, discontinuation should be considered if the improvement is only limited and if there is no clinically relevant reduction in resting heart rate within 3 months.
- The concomitant use of Corlentor/Procoralan with verapamil or diltiazem is now contraindicated.
- Prior to starting treatment or when considering titration, serial heart rate measurements, ECG, or ambulatory 24-hour monitoring should be considered when determining the heart rate.
- The risk of developing atrial fibrillation is increased in patients treated with Corlentor/Procoralan. Regular monitoring for the occurrence of atrial fibrillation is recommended. If atrial fibrillation develops during treatment, the balance of benefits and risks of continued Corlentor/Procoralan treatment should be carefully reconsidered.

FDA не одобрило применение ивабрадина в США

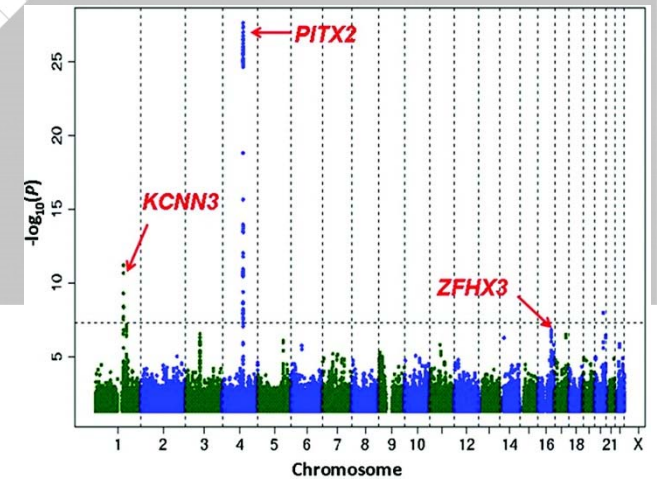
Физические нагрузки и ФП



Генетические факторы



Однонуклидные полиморфизмы генов в хромосоме 4q25 повышают риск ФП в 5 раз.



Значимость факторов риска при CHA2S2-VASc = 1

- Гипертензия – отношение риска (ОР) 9.8
- Возраст 65-74 года – ОР 3.9
- Женщины – ОР 2.3
- СН, диабет, сосудистые болезни – незначимы.

Российский регистр ФП и ХСН



ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ
И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

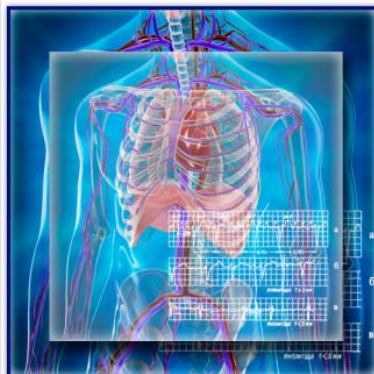
ВРАЧАМ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР

ПАЦИЕНТАМ

ЕЩЕ

Статьи для врачей



ИВАБРАДИН И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Ивабрадин (прокоралан, кораксан) не только не влияет на твердые конечные точки, но и увеличивает риск развития фибрилляции предсердий

[Читать полностью](#)

КОРОТКИЙ КУРС АМИОДАРОНА ПОСЛЕ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН НЕ СНИЖАЕТ РИСК РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

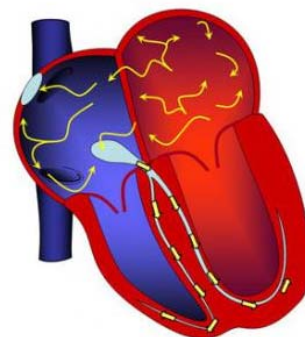
[Читать полностью](#)

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ МОЖЕТ СТАТЬ ПРОРЫВОМ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Методы снижения риска развития фибрилляции предсердий во время и после хирургических вмешательств на органах грудной клетки

[Читать полностью](#)



АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Снижение фракции выброса левого желудочка - неблагоприятный прогностический фактор сердечнососудистых заболеваний. Одна из возможностей восстановить функцию левого желудочка - абляция фибрилляции



НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПРЕПАРАТЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ КАЛИЙ

Гиперкалиемия ограничивает возможность использования важнейших групп препаратов в лечении ХСН. В статье описываются возможные пути решения проблемы.

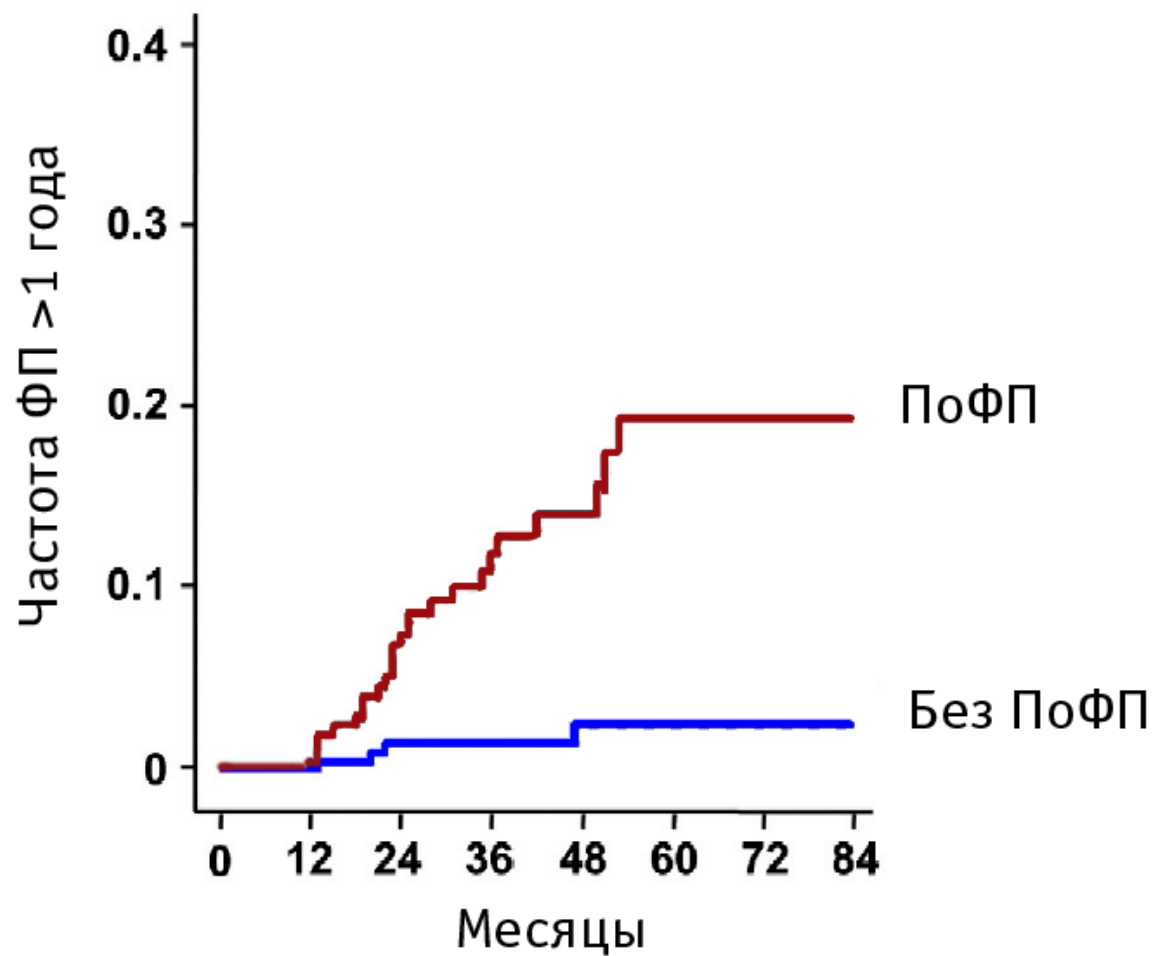
[Читать полностью](#)

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ. БЕТА-БЛОКАТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН И СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА- АНАЛИЗА

[Читать полностью](#)

www.af-hf.ru

Коронарное шунтирование и ФП



При наличии электрических и структурных изменений предсердий многие триггеры повышают риск ФП

Генетические аномалии

кардиомиопатия
канналопатия

Патофизиология

вегетативная дисрегуляция
активация РААС
оксидативный стресс

Внесердечные факторы

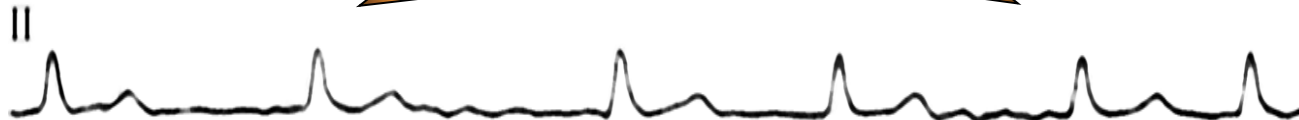
гипертензия
гипертиреоз
алкоголь/лекарства
СОАГС
ожирение

Электрические аномалии предсердий

↑ гетерогенность
↓ проводимости
↑ автоматизма

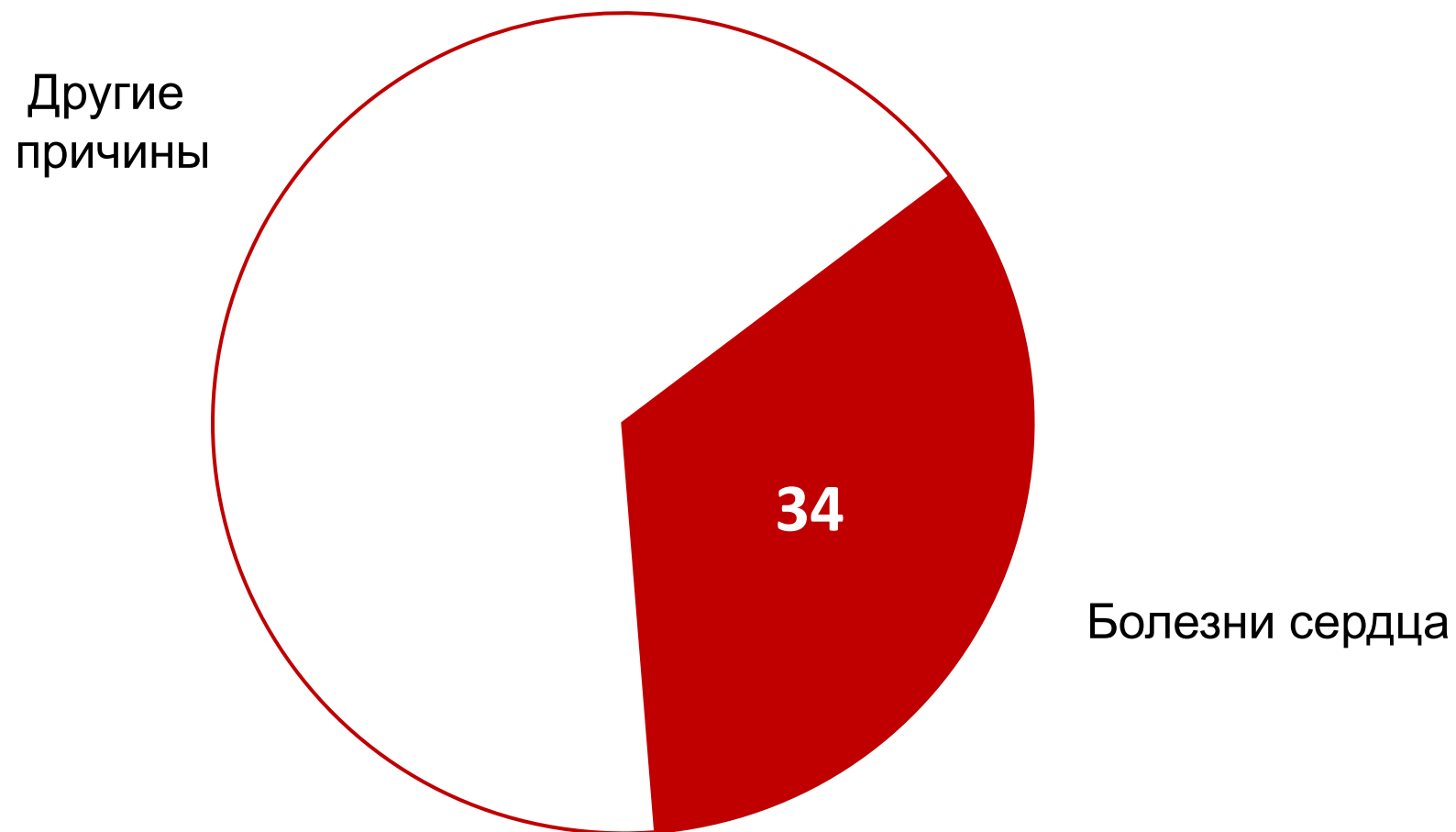
Структурные аномалии предсердий

фиброз
дилатация
гипертрофия
ишемия
инфильтрация

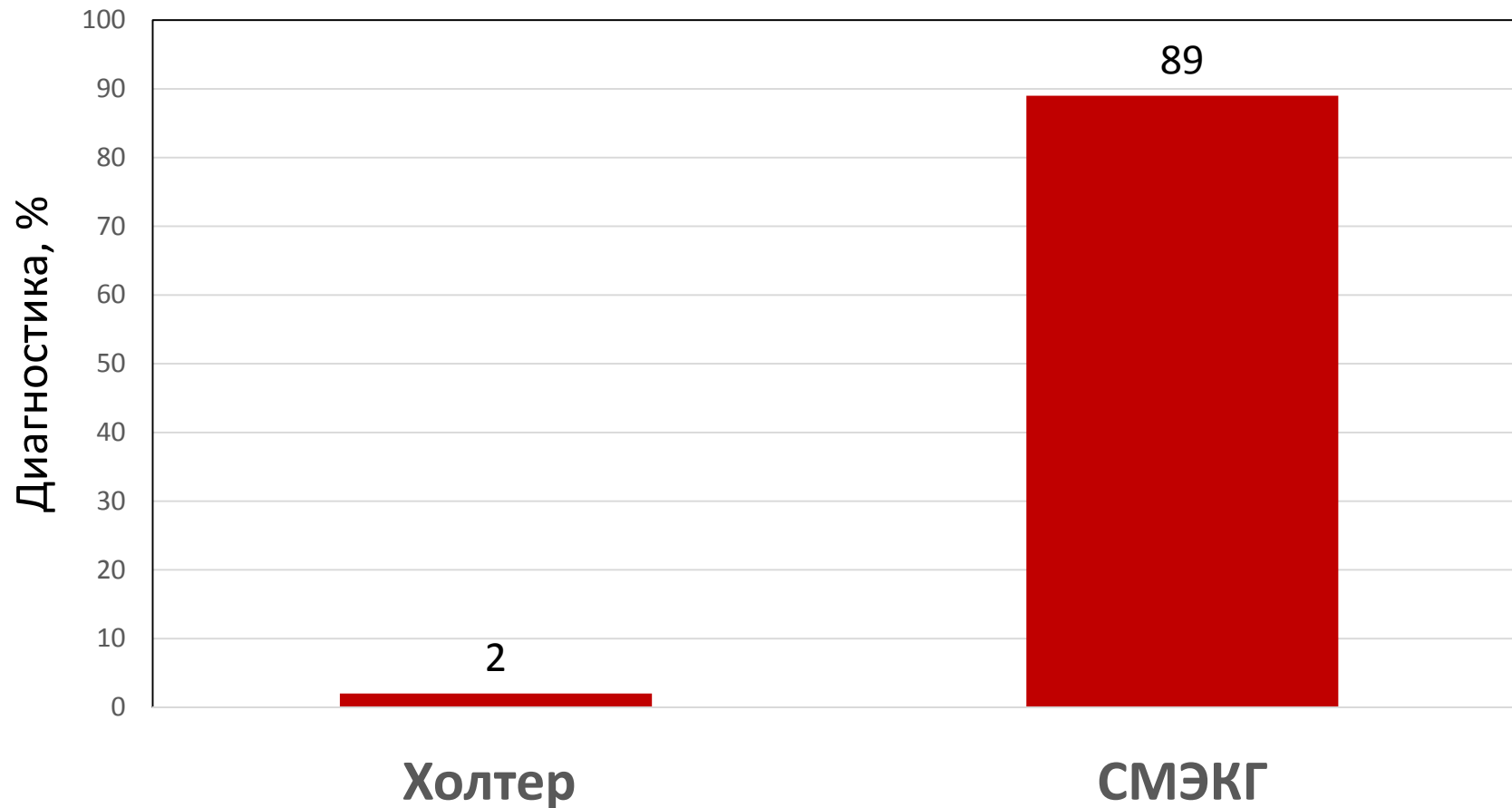


Диагностика

Сердцебиение в неотложном отделении



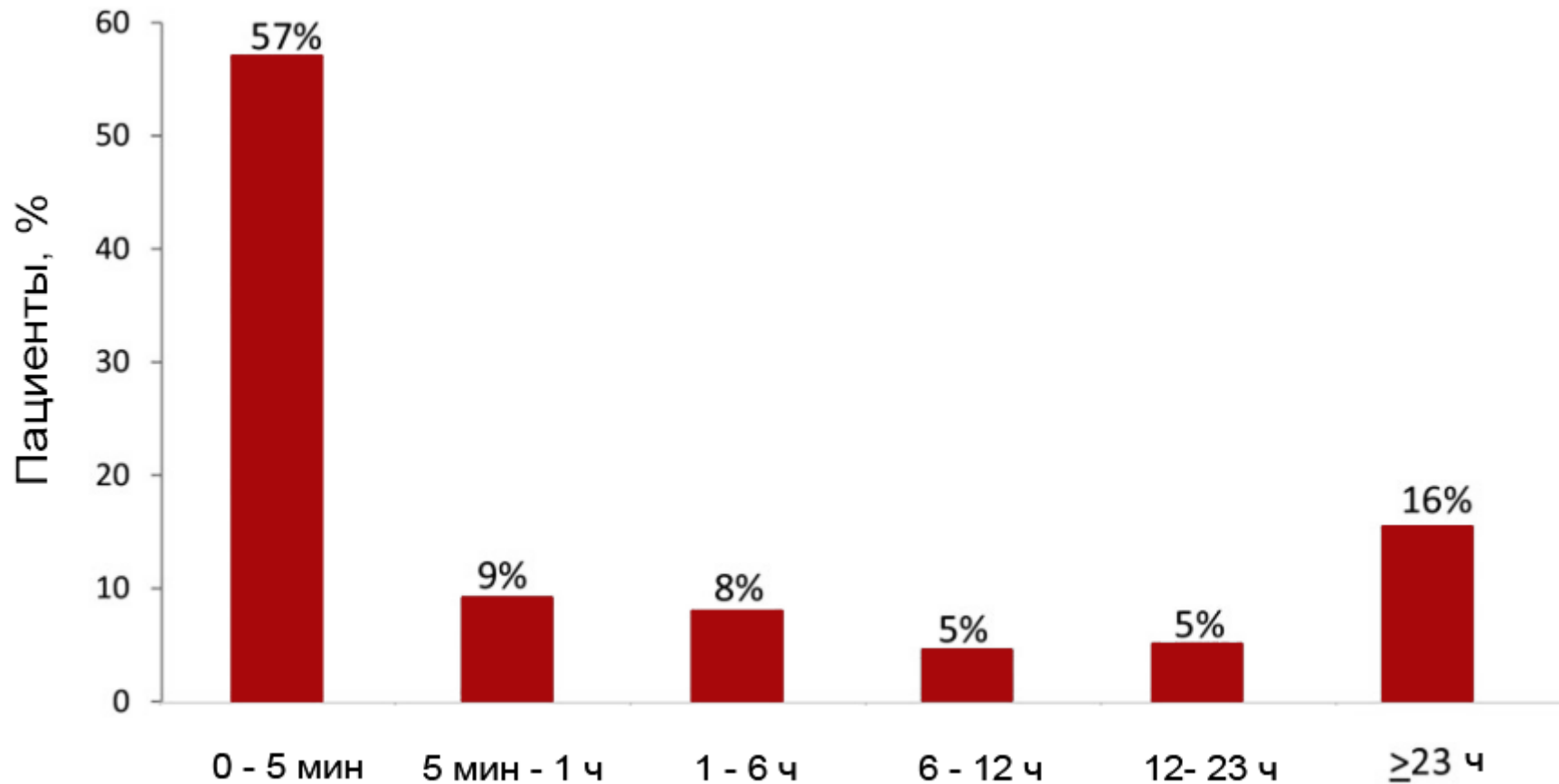
Событийные мониторы при сердцебиении и головокружении возможно сердечной природы



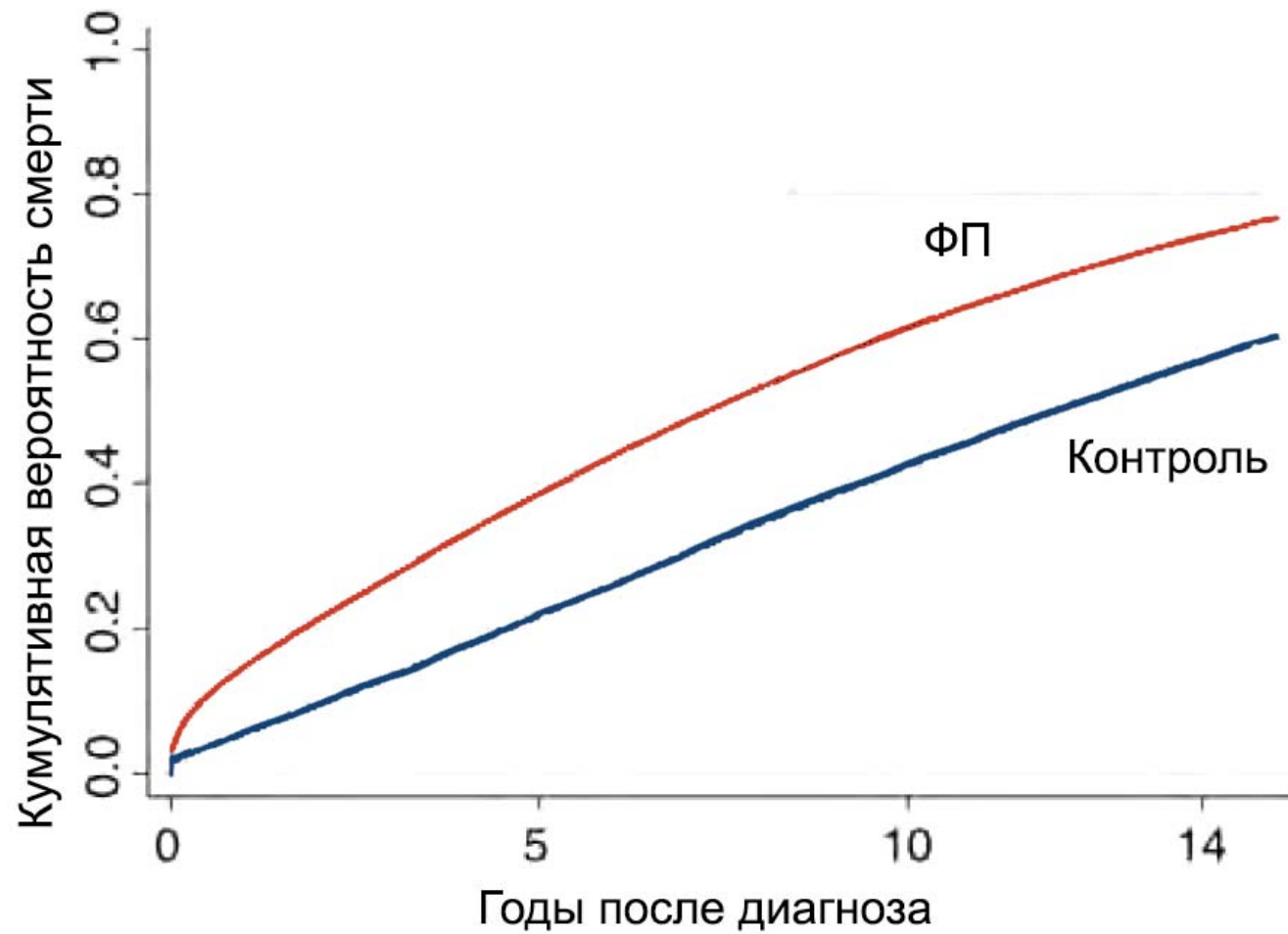
Чем обусловлены симптомы ФП?

- Не частотой желудочкового ответа
- Не частотой синусового ритма
- Не длительностью пауз
- Не нагрузкой ФП
- Не преждевременностью сокращений предсердий и желудочков
- *Порогом ощущений !?*

Продолжительность эпизодов непостоянной ФП в течение суток при длительном мониторинге



ФП и смертность (шведский регистр)



ФП и смертность (шведский регистр)

Table 1 Baseline characteristics

	Women		Men	
	AF patients	Controls	AF patients	Controls
Patients with a primary diagnosis of AF and matched controls				
	<i>n</i> = 54 022	<i>n</i> = 108 038	<i>n</i> = 65 609	<i>n</i> = 131 213
Age, mean (SD)	72.6 (10.2)	72.6 (10.2)	66.4 (13.0)	66.4 (13.0)
<65 (%)	19	19	39	39
65–74 (%)	29	29	30	30
75–85 (%)	52	52	31	31
Gender, women (%)				
Concomitant diseases				
Any	57.0	26.3	50.9	22.6
Ischaemic heart disease (%)	15.5	5.5	18.3	7.9
Acute myocardial infarction (%)	5.0	2.1	6.9	3.6
Heart failure (%)	16.7	2.2	16.1	2.3
Stroke/TIA (%)	6.8	3.6	5.7	3.8
Stroke (%)	4.7	2.6	3.9	2.9
Hypertension (%)	24.4	6.7	19.4	5.5
COPD (%)	3.0	1.2	3.0	1.1
Diabetes mellitus (%)	8.5	4.5	9.0	4.8
Neoplasm (any) (%)	15.8	13.4	10.3	8.5
Chronic renal failure (%)	0.7	0.2	1.1	0.3

Причины смерти при ФП

Table 2 Adjusted relative risk (95% confidence interval) for all-cause mortality in patients with a primary or secondary diagnosis of atrial fibrillation vs. controls

	Women		Men	
	Age-adjusted ^a HR (95% CI)	Age- and concomitant disease-adjusted ^b HR (95% CI)	Age-adjusted ^a HR (95% CI)	Age- and concomitant disease-adjusted ^b HR (95% CI)
< 65 years at AF diagnosis				
First year after diagnosis				
Controls	1.0	1.0	1.0	1.0
AF patients	7.67 (6.58–8.94)	4.88 (4.17–5.72)	4.99 (4.59–5.42)	3.07 (2.82–3.35)
1–14 years after diagnosis				
Controls	1.0	1.0	1.0	1.0
AF patients	2.94 (2.73–3.15)	2.15 (1.99–2.32)	2.50 (2.41–2.60)	1.76 (1.69–1.84)
Concomitant diseases				
Ischaemic heart disease		1.10 (0.99–1.22)		1.23 (1.18–1.30)
Heart failure		2.15 (1.96–2.37)		2.22 (2.11–2.34)
Stroke		1.72 (1.49–1.99)		1.64 (1.51–1.78)
Transient ischaemic attack		0.98 (0.74–1.30)		1.18 (1.02–1.37)
Hypertension		0.89 (0.81–0.98)		0.98 (0.93–1.04)
COPD		3.06 (2.68–3.49)		2.22 (2.01–2.45)
Diabetes mellitus		2.14 (1.94–2.37)		2.00 (1.90–2.12)
Neoplasm (any)		2.45 (2.29–2.62)		3.39 (3.22–3.57)
Chronic renal failure		4.31 (3.58–5.18)		2.45 (2.17–2.77)

Причины смерти при ФП



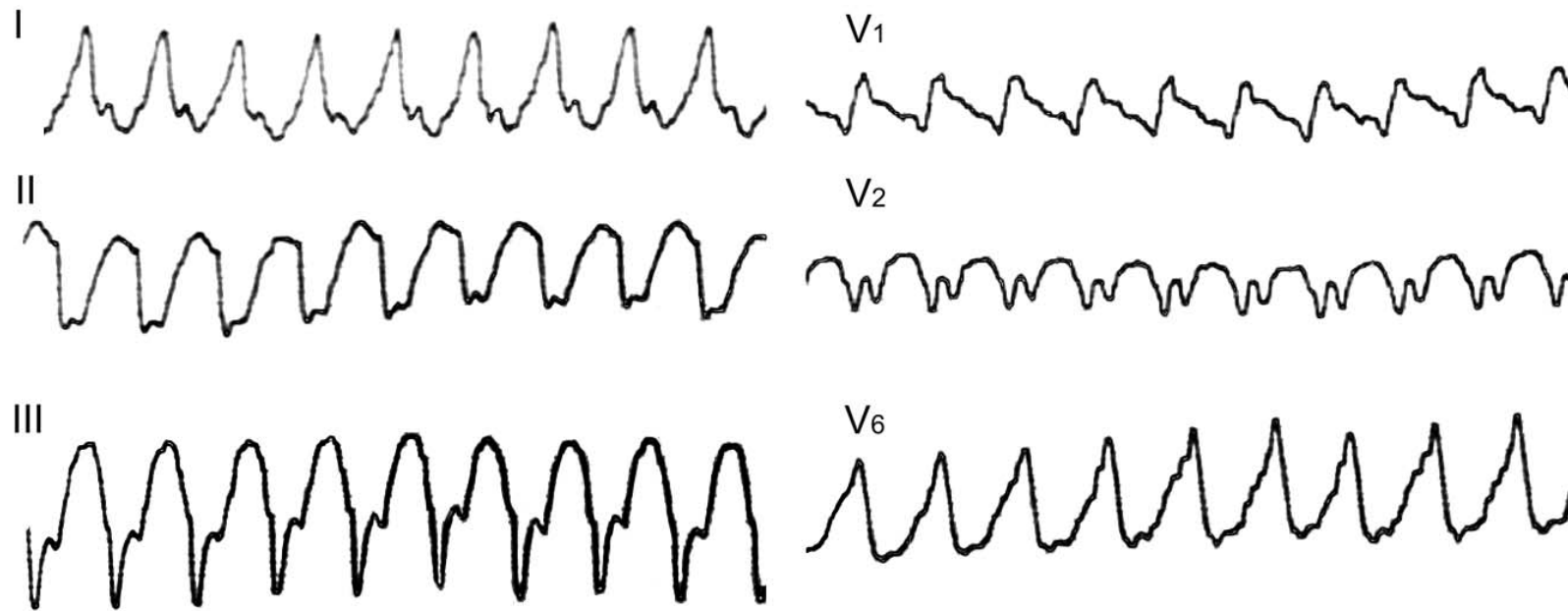
ФП ассоциируется с повышением риска смерти, но не является частой причиной

При накоплении в организме повреждений
нескольких органов чаще развиваются
катастрофы, несовместимые с жизнью

Восстановление синусового ритма

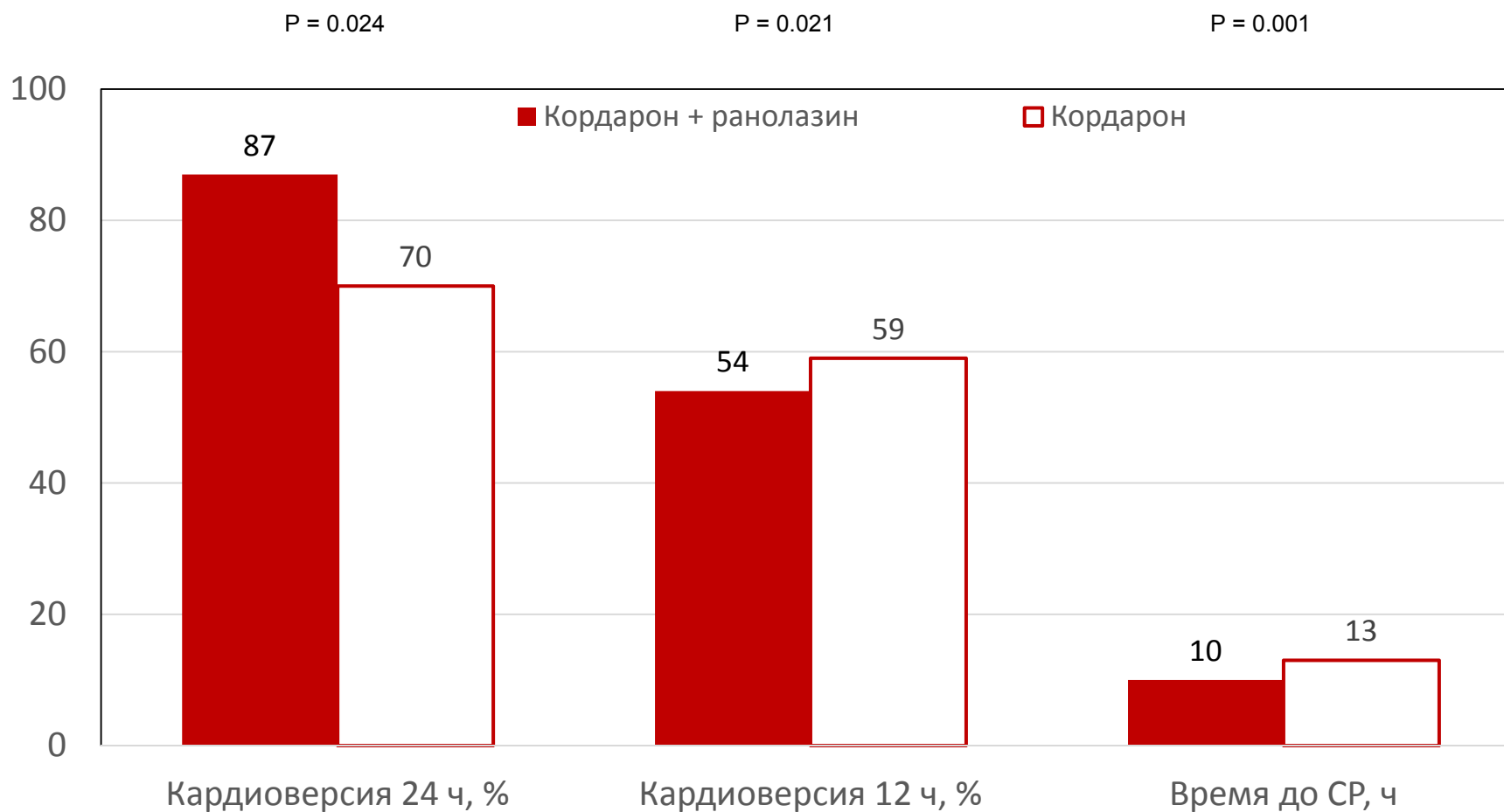
Блокада АВ соединения перед пропафеноном

до 20%



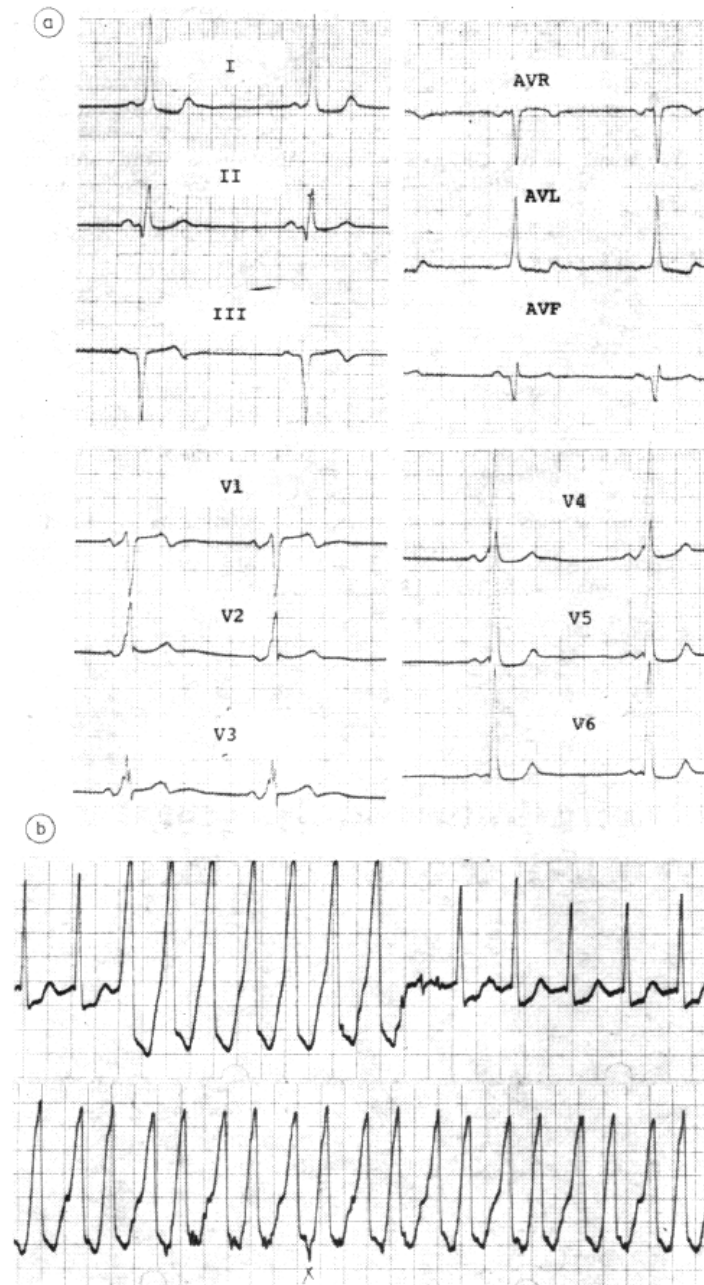
При высокой ЧСС, сочетании с ТП, ТП ассоциированным с ААП целесообразно за ≥ 30 мин до пропафенона принять препарат, блокирующий АВ соединение (пропранолол 20-40 мг или верапамил 80 мг)

Усиление эффекта кордарона



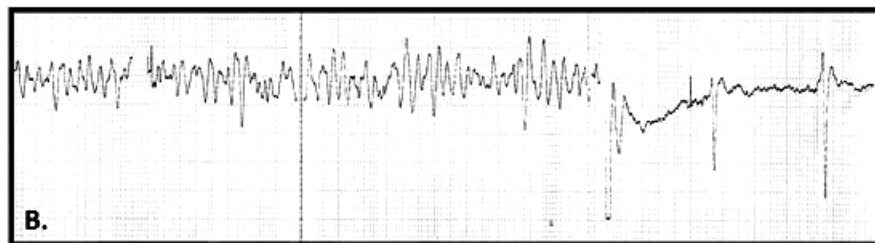
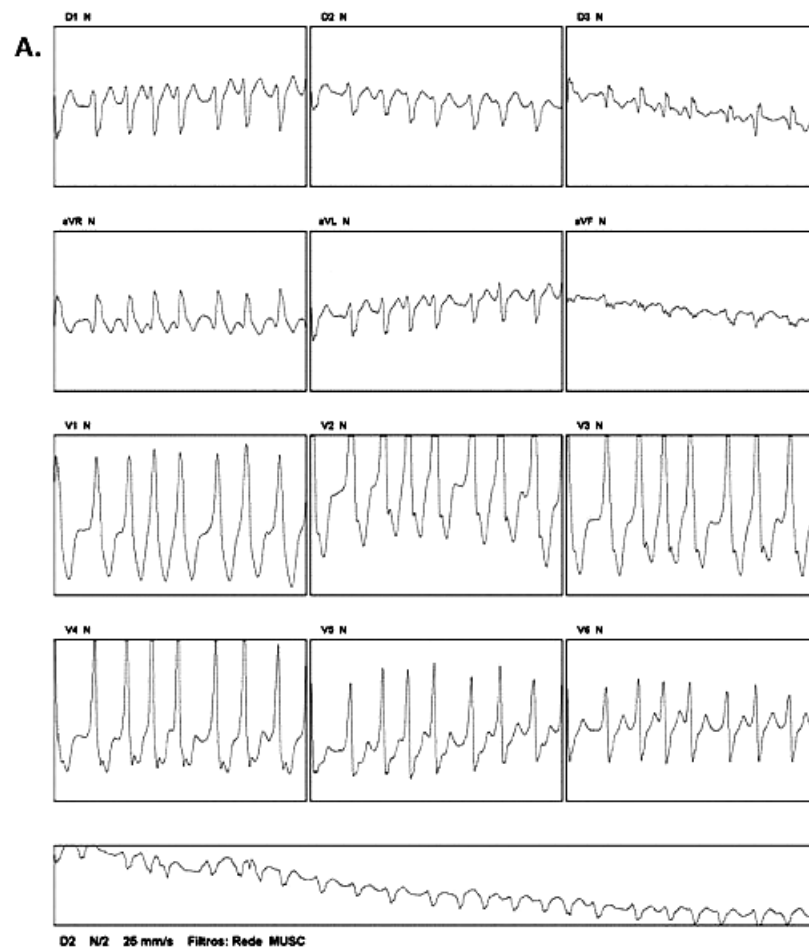
Инфузия кордарона – 5 мг/кг, затем 50 мг/ч в течение суток
± 1500 мг ранолазина

Инфузия амиодарона при WPW



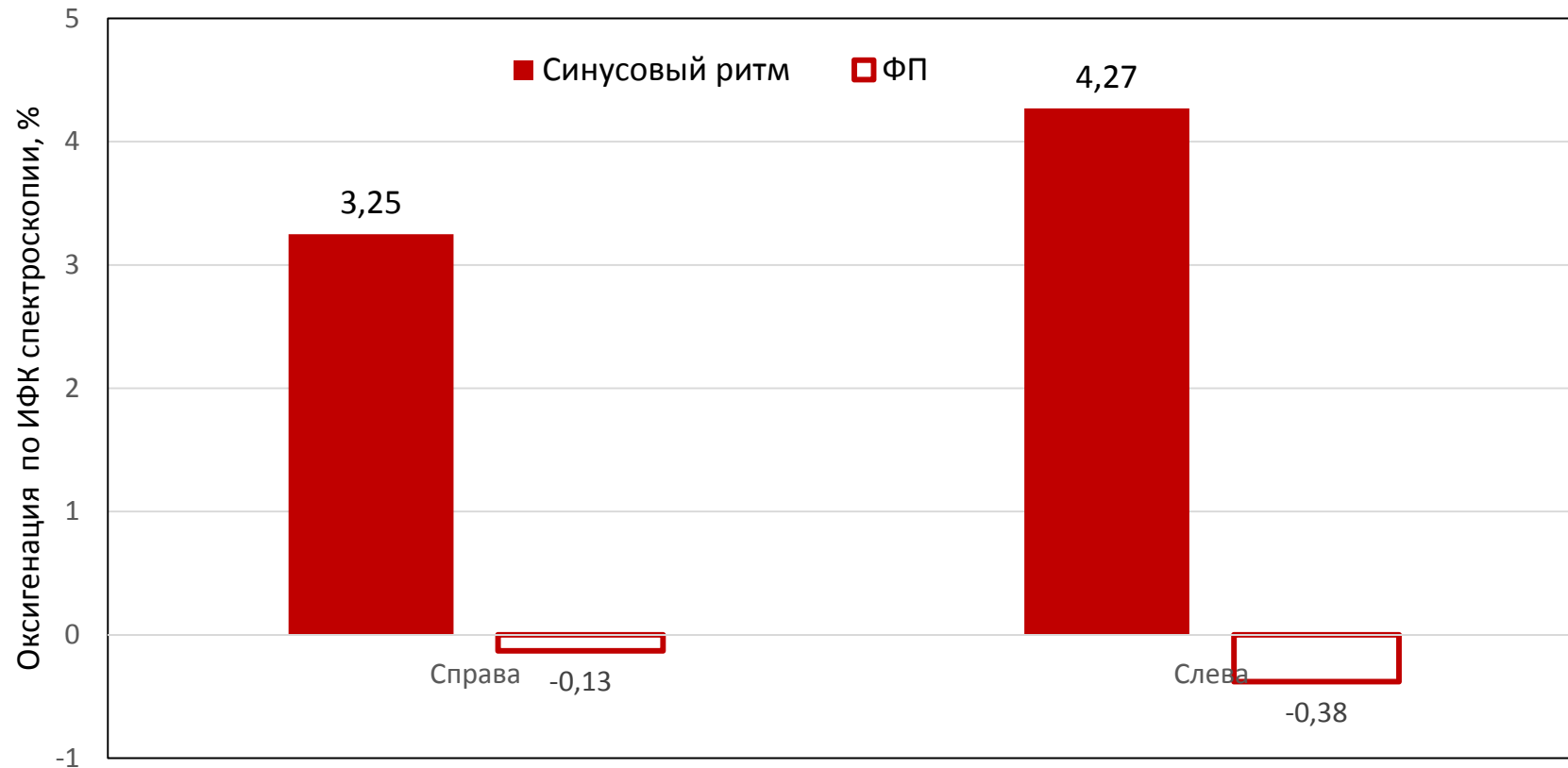
Sheinman BD, Evans T. Acceleration of ventricular rate by fibrillation associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;285(6347):999-1000.

Инфузия амиодарона и ФЖ



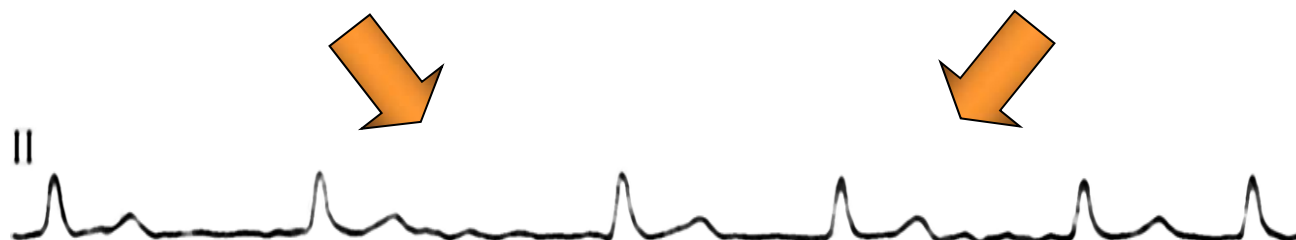
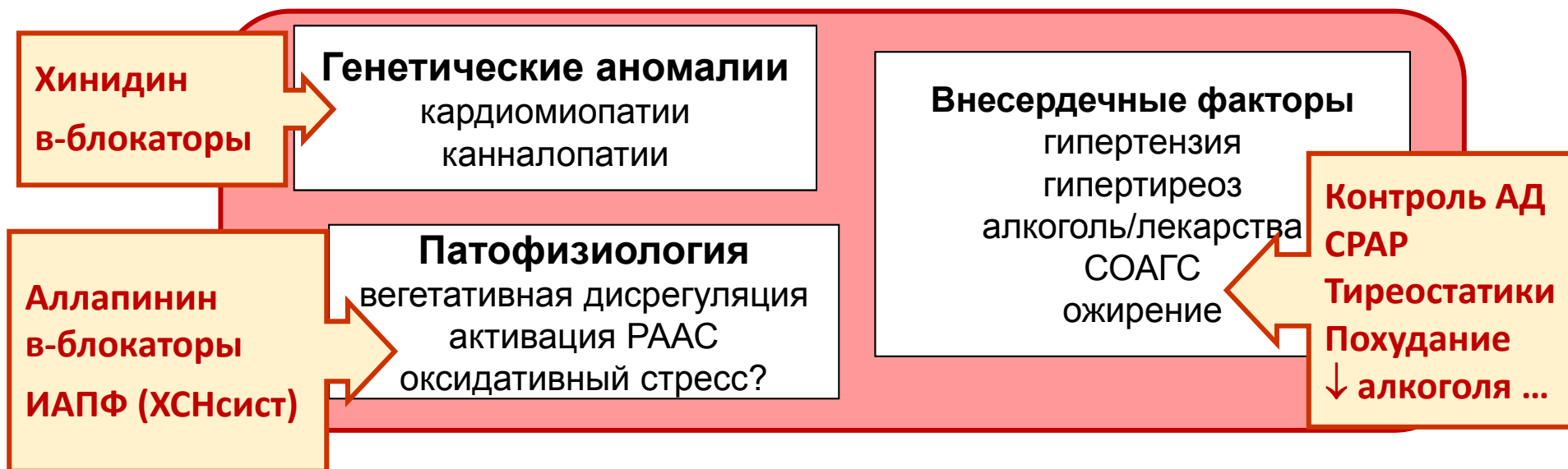
Leiriaa TLL, et al. Ventricular Fibrillation During Amiodarone Infusion in a Patient With Wolff-Parkinson-White Syndrome and Atrial Fibrillation: A Case Report. J Med Cases. 2012;3(5):300-3.

Кардиоверсия и оксигенация мозга

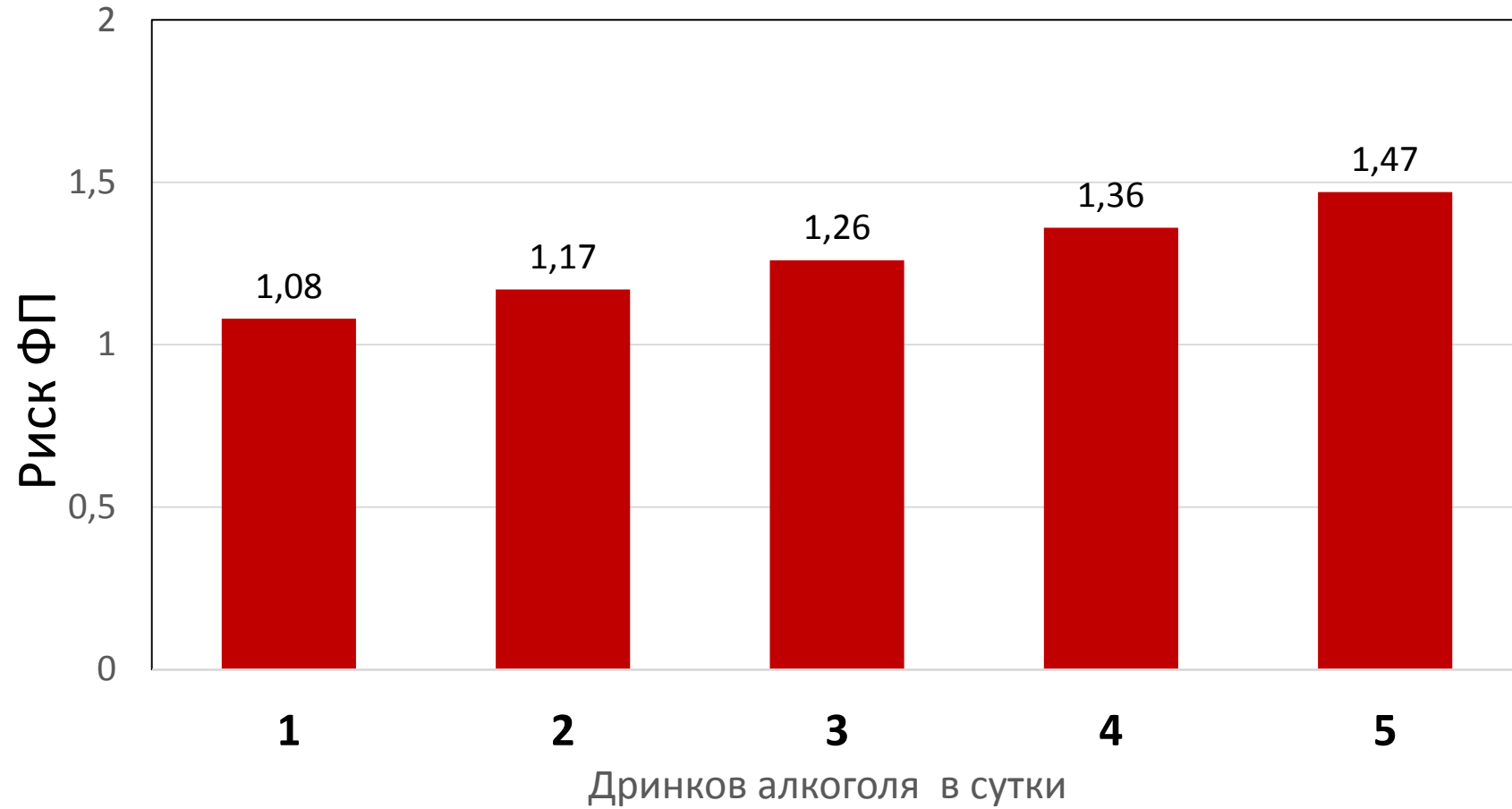


Снижение
КОГНИТИВНЫХ функций

Профилактическое лечение

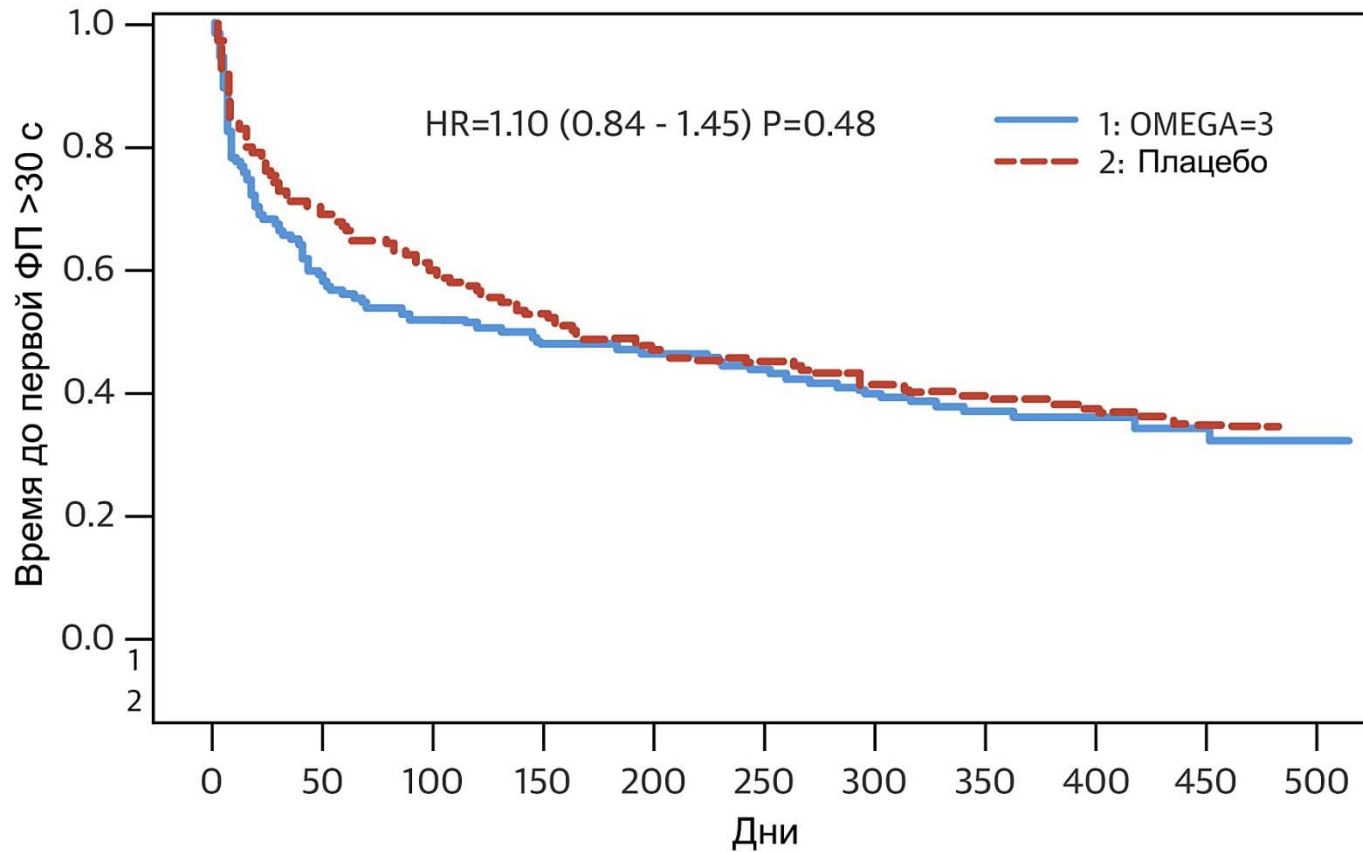


Алкоголь и риск ФП



Мета-анализ

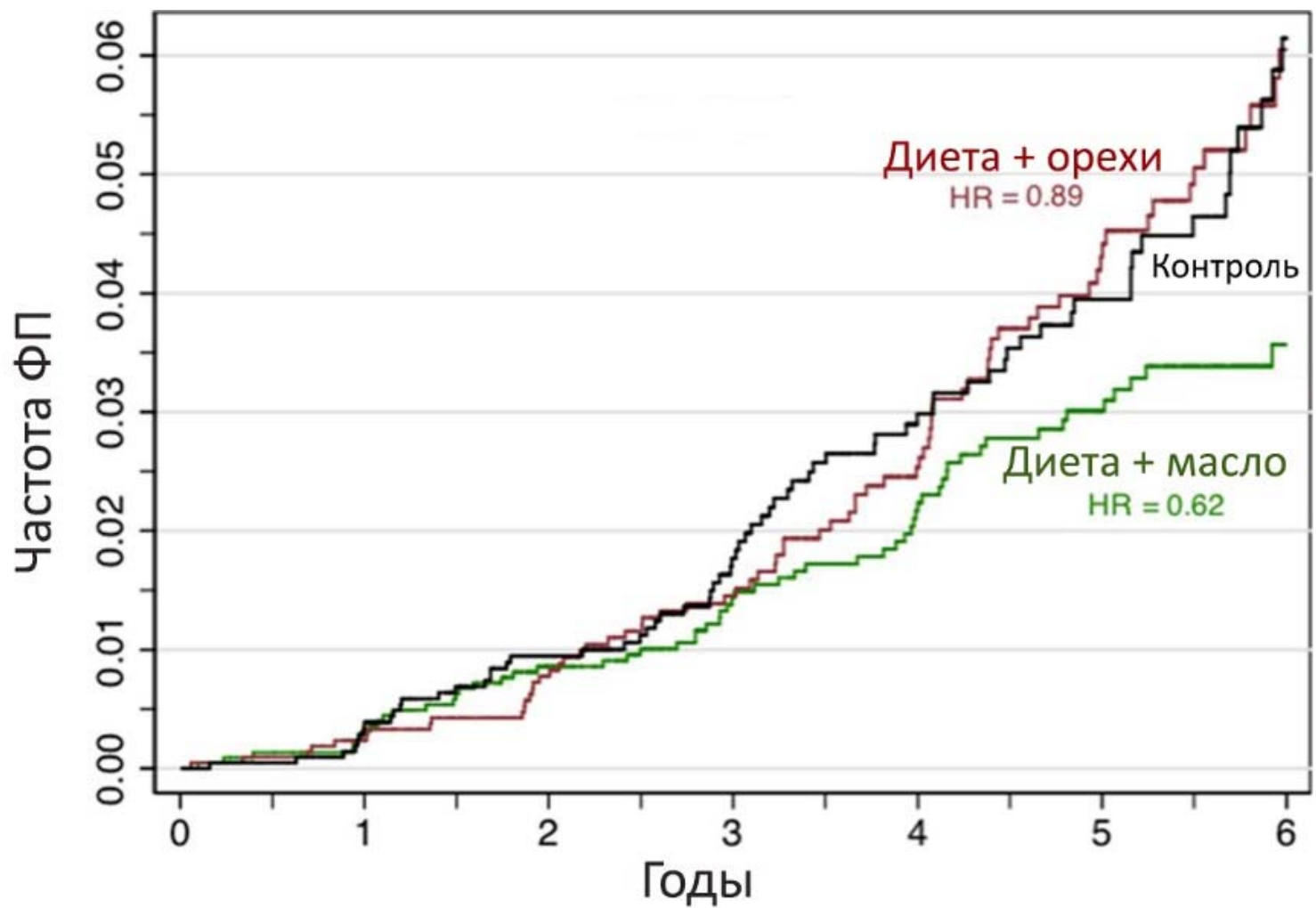
Омега-3 ПНЖК (рыбий жир) и ФП



Высокие дозы рыбьего жира не снижают рецидивов ФП у пациентов, не получающих ААП

AFFORD

Оливковое масло и первичная профилактика ФП



PREDIMED

Лечение

медикаментозное



Контроль ЧСС

Бета-блокатор
Верапамил, дилтиазем
Дигоксин?
Амиодарон

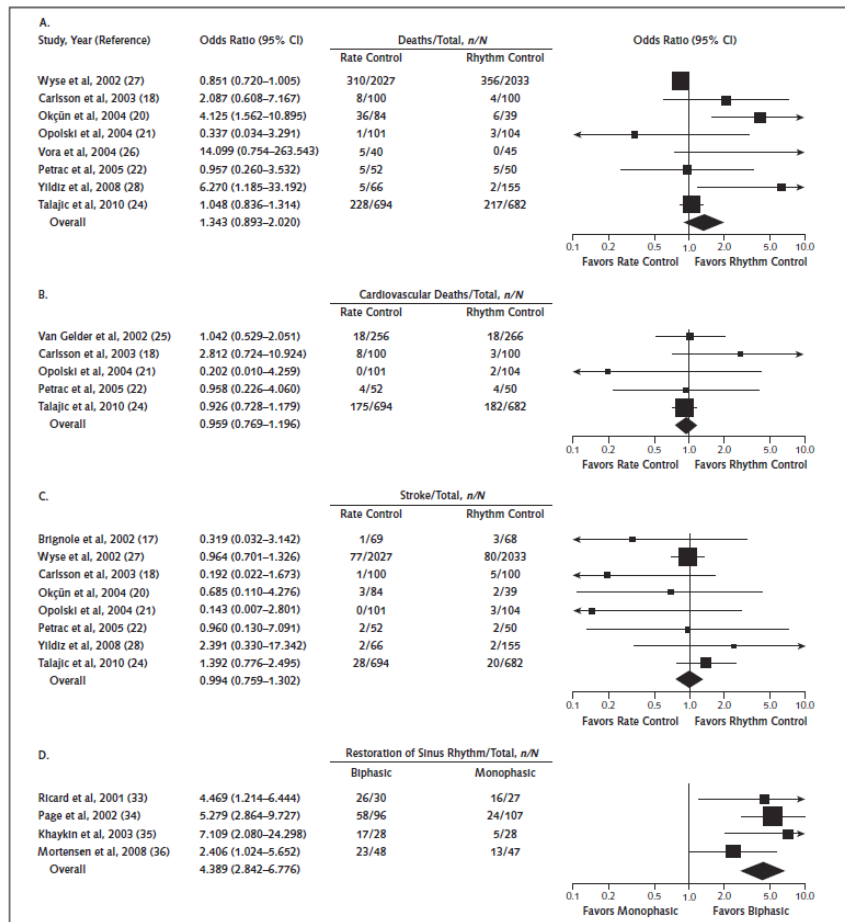


Контроль синусового ритма

Пропафенон
Соталол
Амиодарон
Аллапинин
Этацизин
Комбинации

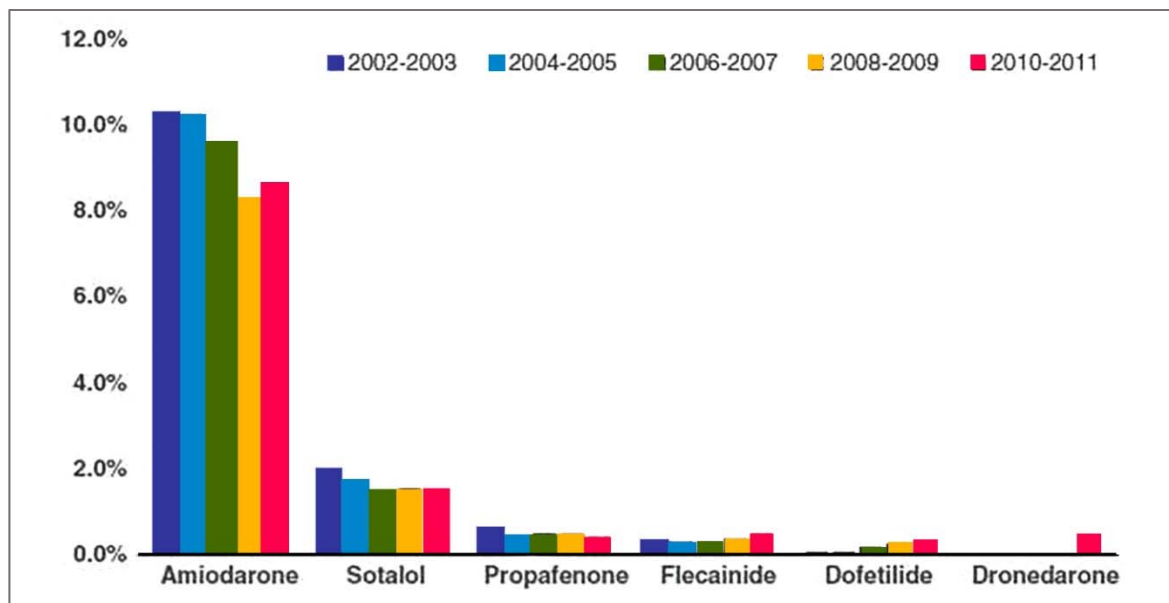
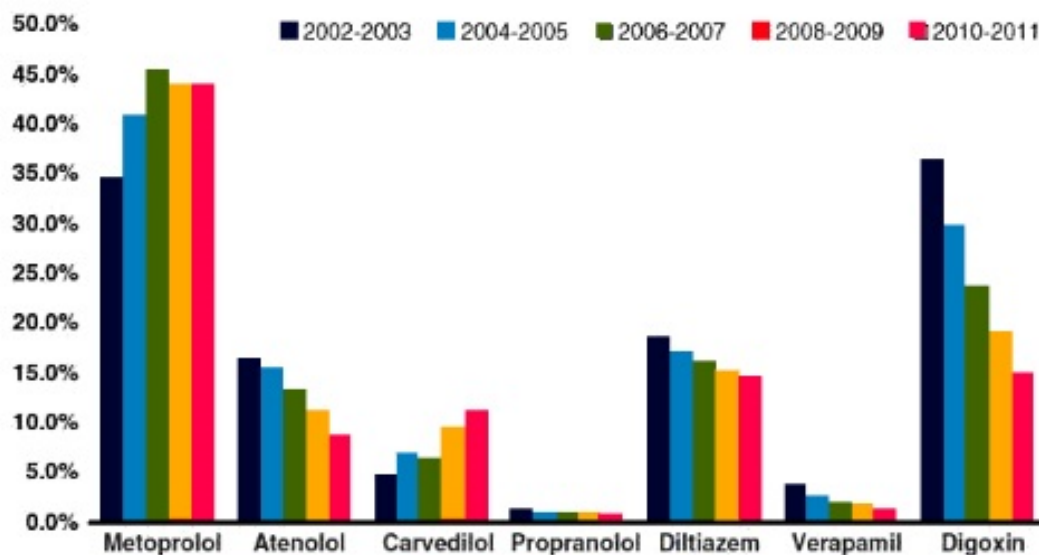
Дезагрегант, варфарин, новый антикоагулянт

Данные мета-анализа SM Al-Khatib

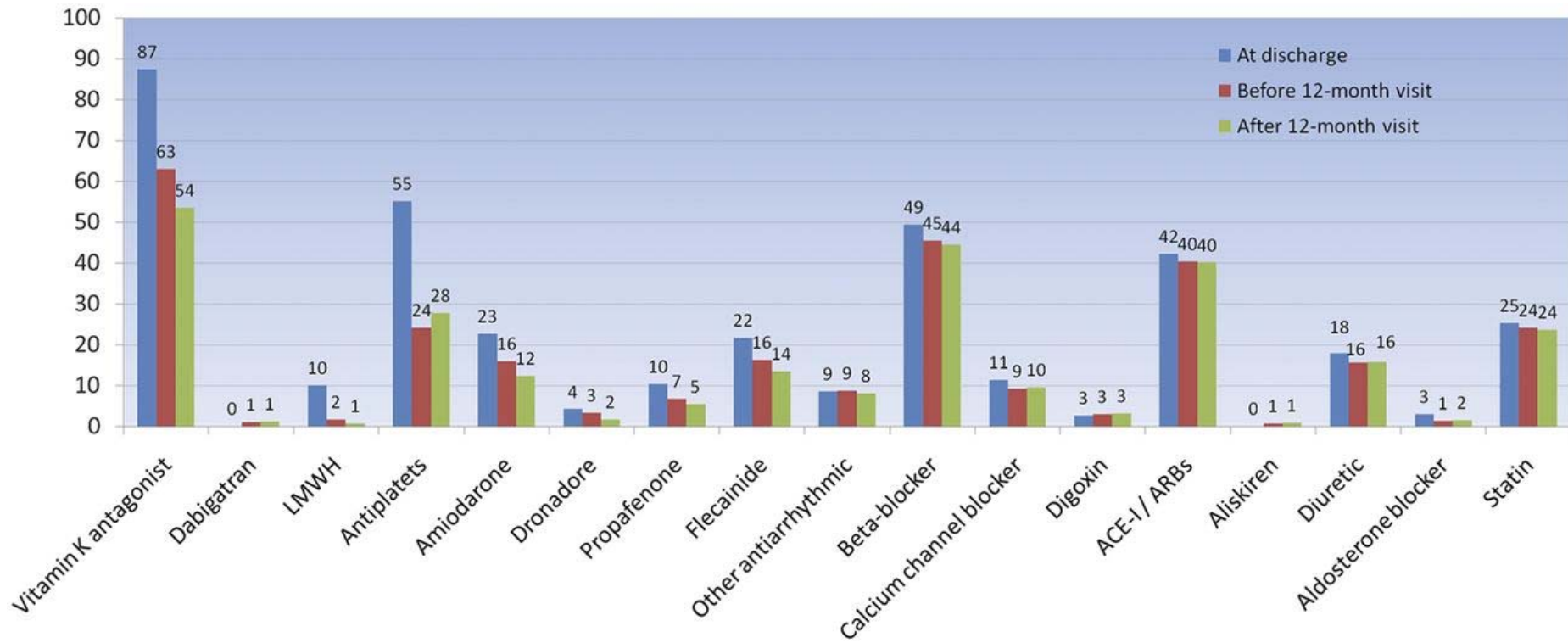


- Контроль ритма сопоставим с контролем ЧСС у пожилых с легкими симптомами по влиянию на смертность, инсульты.
- Восстановление синусового ритма эффективнее бифазным разрядом.
- Нет разницы в расположении электродов.
- Изоляция легочных вен значительно эффективнее антиаритмического лечения у молодых с пароксизмальной формой и легкими изменениями в сердце.

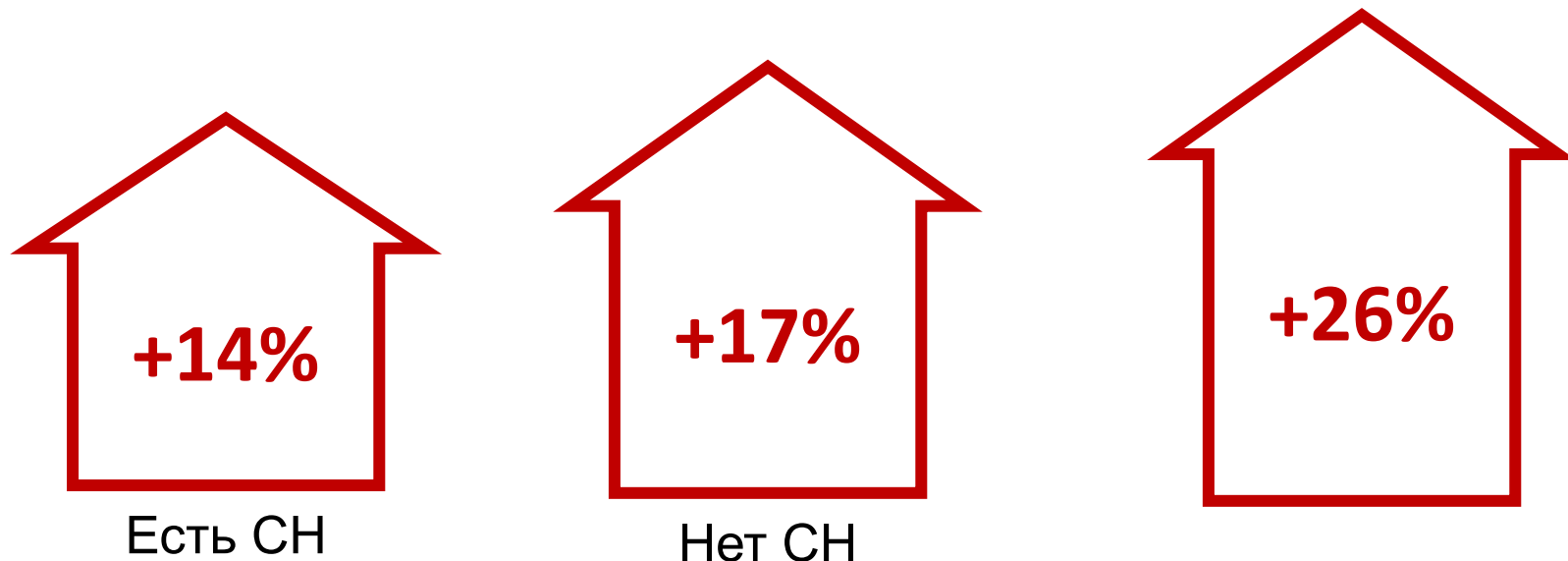
Медикаментозное лечение в США



Медикаментозное лечение в Европе



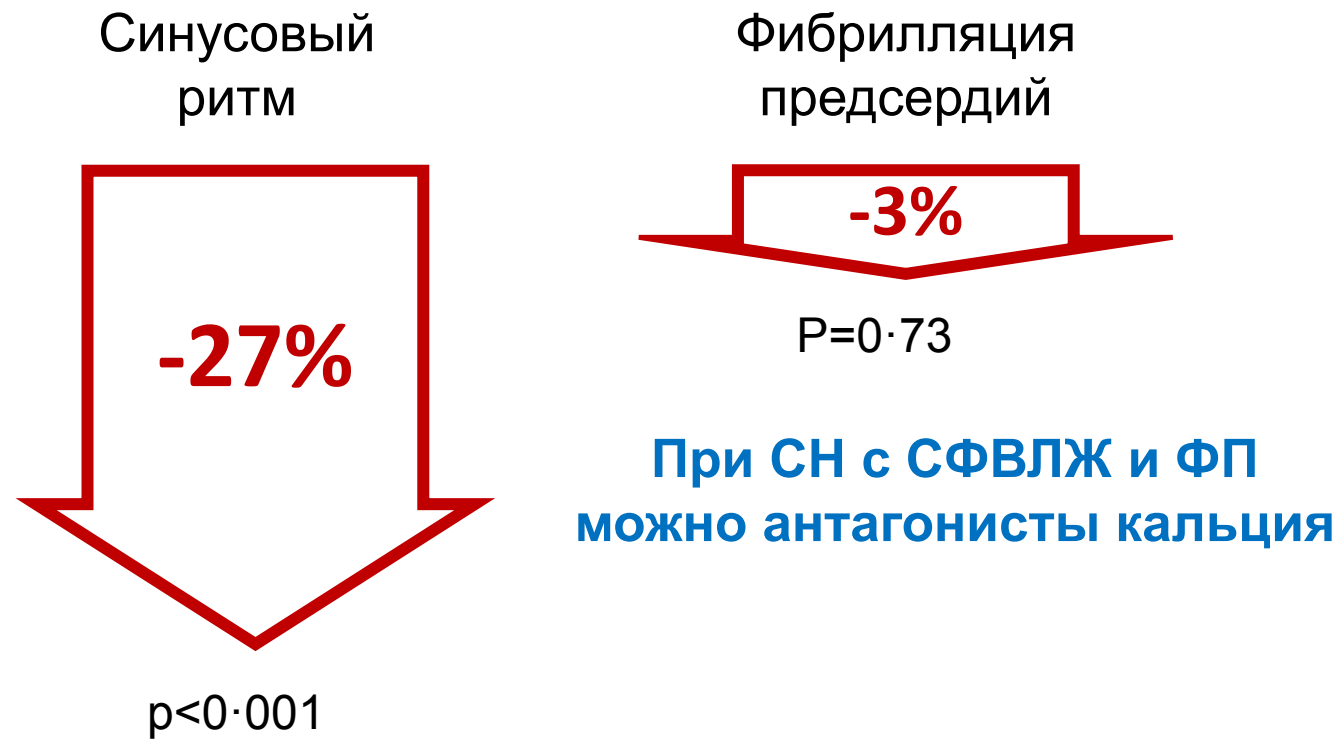
Дигоксин и смертность



Ретроспективное когортное исследование в Квебеке (Канада) с 1998 по 2012 годы.

Ретроспективное когортное исследование TREAT-AF 122465 пациентов, 28679 на дигоксине.

Бета-блокаторы и общая смертность при СН и ФП



Новые антикоагулянты

Проблемы новых антикоагулянтов

ANTICOAGULANTS

Concerns over data in key dabigatran trial

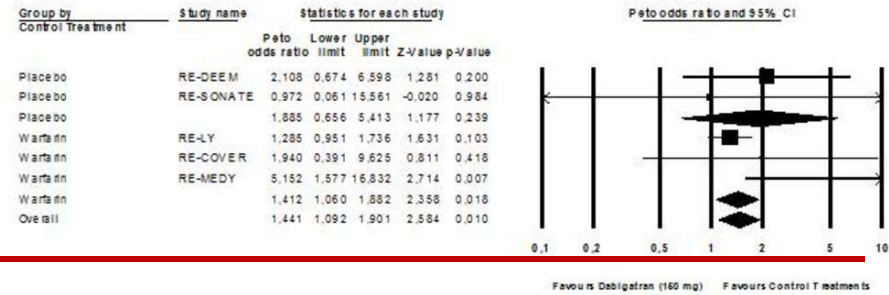
Deborah Cohen considers the evidence that there may be a higher risk of bleeding with dabigatran than has previously been reported

Deborah Cohen investigations editor, The BMJ

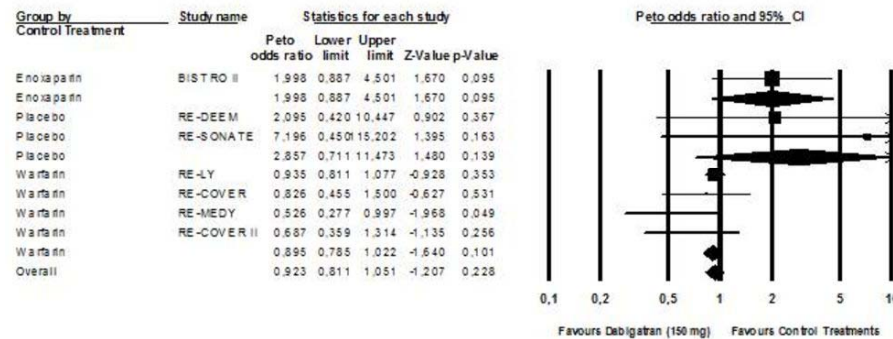
- Отсутствие антидота – Boehringer оплатил \$650 млн за ~4000 случаев (не в России).
- Повышенный риск ИМ (по ЭКГ с зубцом Q, клинических, не латентных)
- В исследовании RE-LY пациенты знали какой препарат принимали
- Корректировка дозы в зависимости от концентрации препарата в плазме (тромбинового времени).

Мета-анализ РКИ: дабигатран и риск ИМ

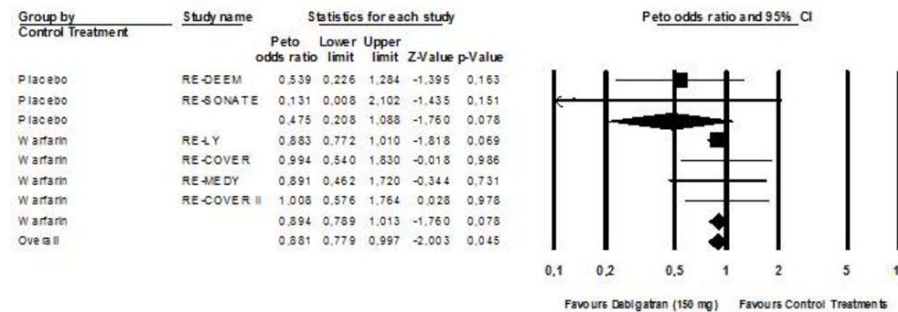
A. Myocardial infarction



B. Major bleedings

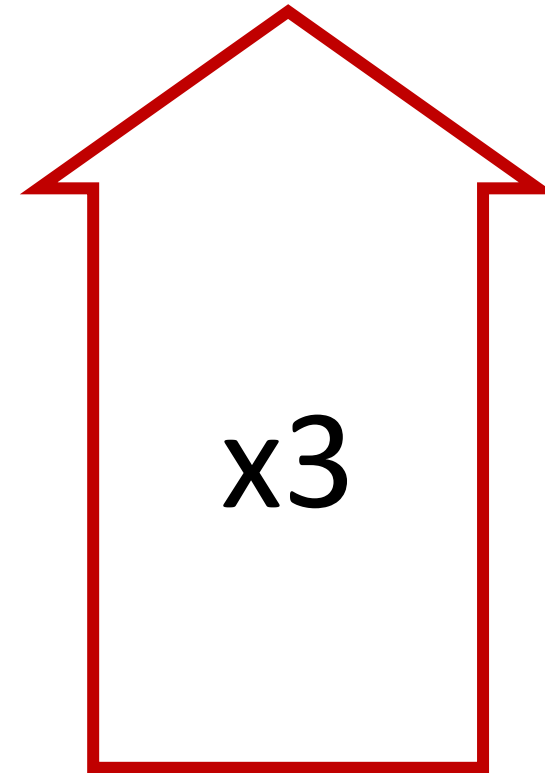


C. All-cause mortality

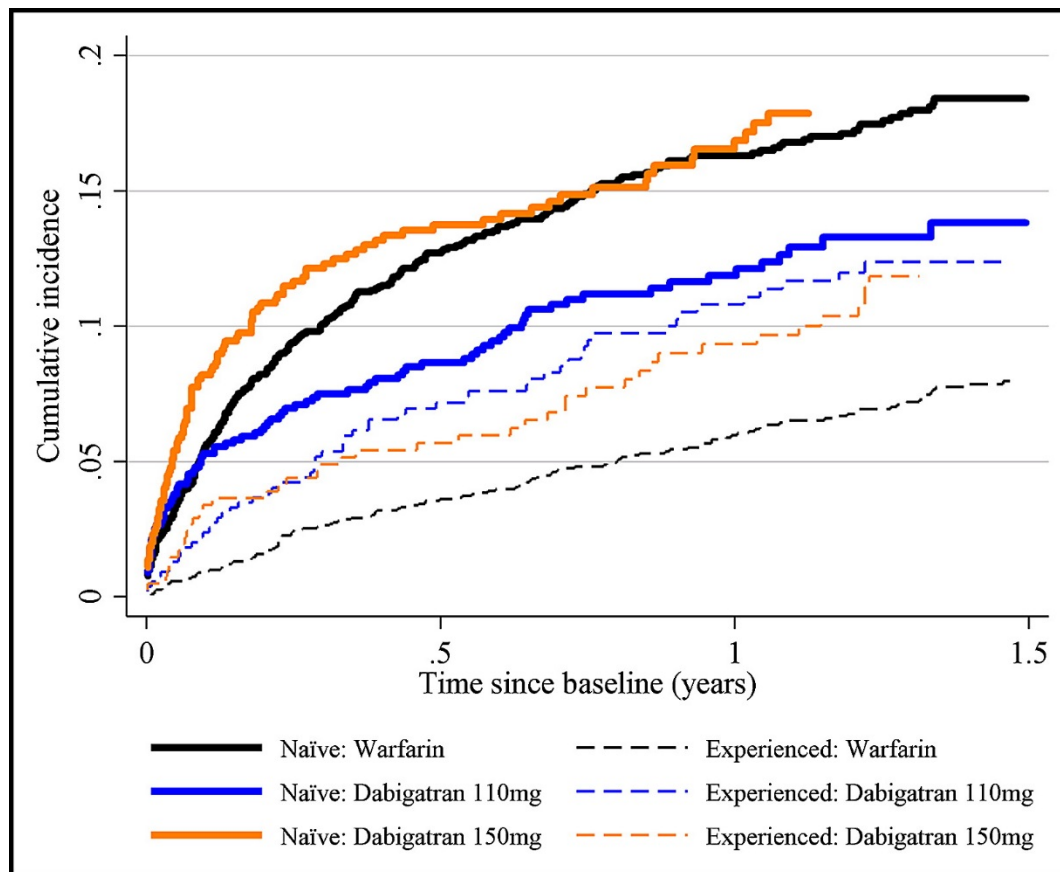


Переход с варфарина на дабигатран

- В первые 60 сут повышается риск ИМ и других сердечно-сосудистых событий



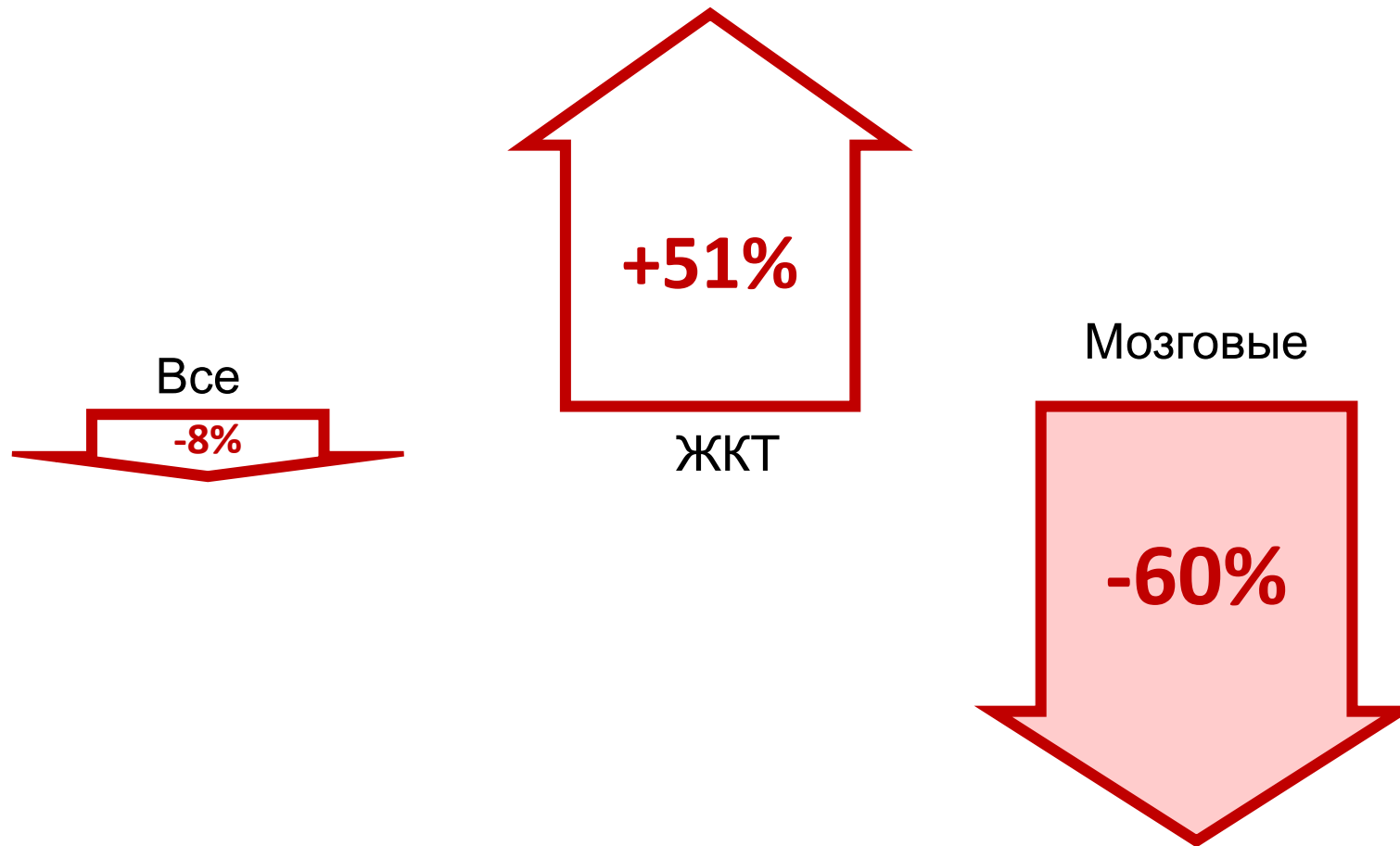
Пациенты после инсульта/ТИА перешедшие с варфарина на дабигатран



Риск инсульта повысился в 2.3 раза

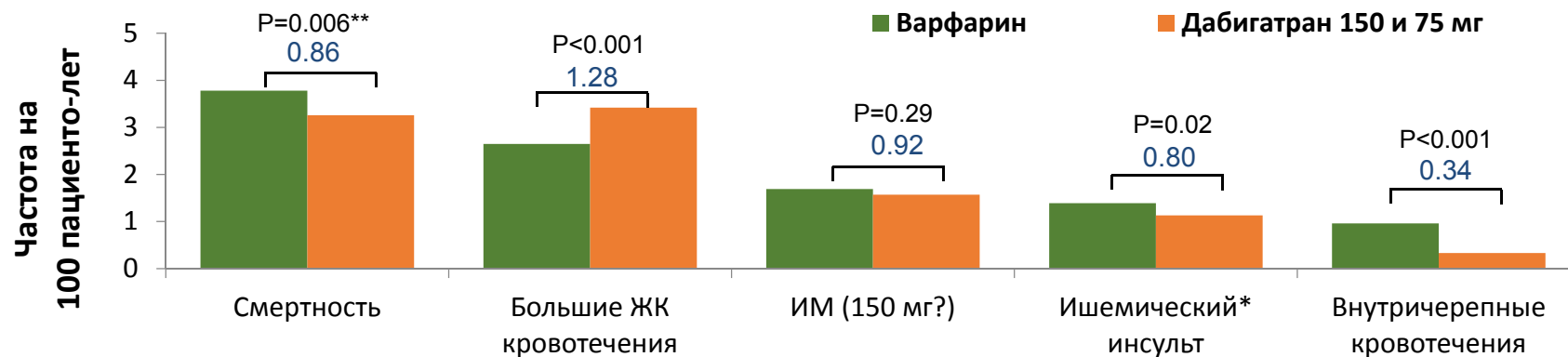
При переходе с варфарина на дабигатран
повышается риск инсульта,
инфаркта миокарда

Риск кровотечений при лечении дабигатраном: мета-анализ РКИ

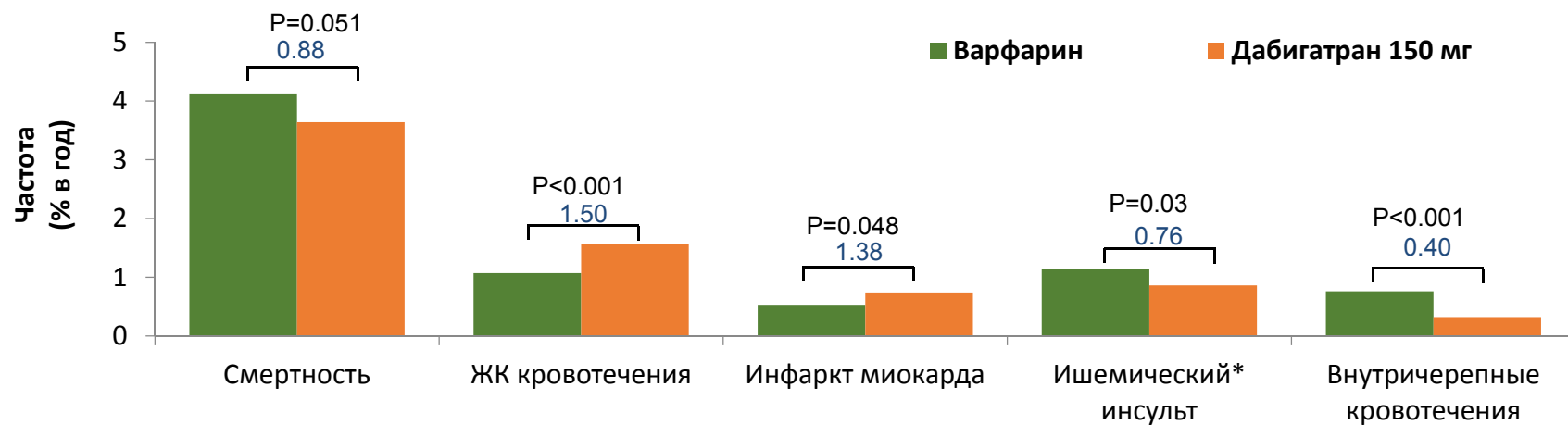


РКИ и регистр

Medicare ~134 000



RELY ~18 000



* + неуточненный инсульт, ** - вторичная точка

**Концентрация дабигатрана
в плазме > варьирует
(74-373 нг/мл)**



**Концентрация дабигатрана
в плазме коррелирует
с инсультами и
кровотечениями**



**Нужно оценивать
концентрацию
прямо или косвенно**

Контроль за новыми антикоагулянтами

Дабигатран

- Нормальное **тромбиновое время** исключает терапевтическую концентрацию препарата
- АЧТВ и протромбиновое время менее чувствительны, могут быть нормальными

Апиксабан, ривароксабан

- Неопределяемая анти-Ха активность исключает терапевтические концентрации препаратов
- АЧТВ и протромбиновое время недостаточно чувствительны

Выбор оральных антикоагулянтов

Варфарин

- Механические клапаны сердца, порок митрального клапана
- Первый год после ИМ
- После ЧКВ
- Тяжелая ХБП
- Пропуски приема
- Ограниченные ресурсы

Апиксабан

- Повышенный риск ЖК, больших кровотечений
- Дисфункция почек (меньше выводится почками)

Дабигатран

- Нет повышенного риска ЖК кровотечений (110 мг)
- Нет дисфункции почек (80% экскреция почками)
- Нет ИБС или высокого риска ИБС

Ривароксабан

- Нет повышенного риска ЖК кровотечений
- Однократный прием
- Инфаркт миокарда (2.5 мг 2 раза)?

Реже геморр. инсульт
Без гепаринового моста

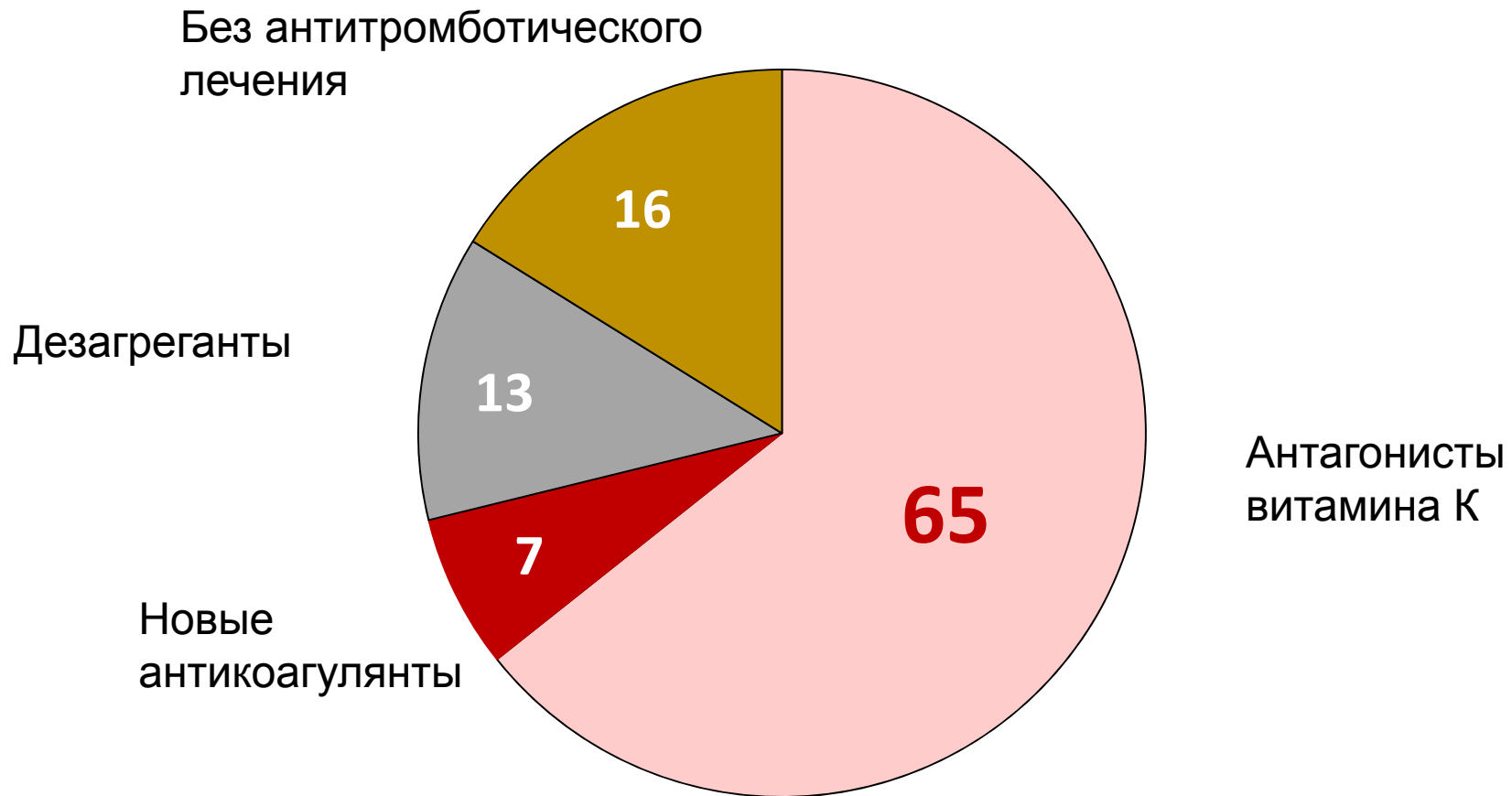
Не лучше варфарина
Нет контроля активности
Дороже
Нет антидота
Меньше изучены
Нельзя при мех. клапанах

Варфарин

Программа для мобильных устройств КардиоЭксперт



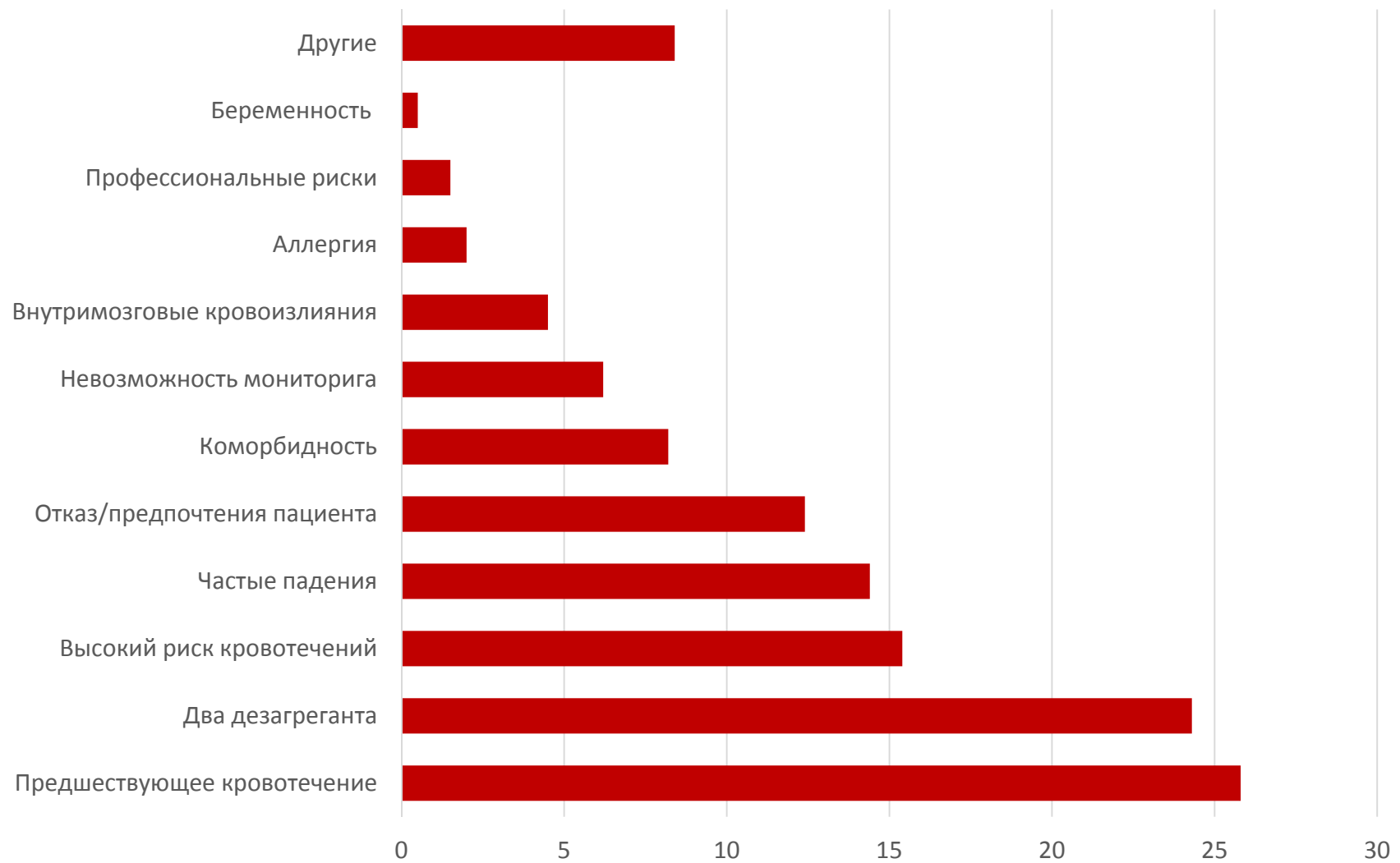
Прием антикоагулянтов в Европе при $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$



Подбор дозы варфарина по генотипу

- Мета-анализ 9 исследований, 2812 пациентов
- Нет достоверных различий по времени МНО в терапевтическом диапазоне, МНО >4, риску кровотечений и тромбоэмболий

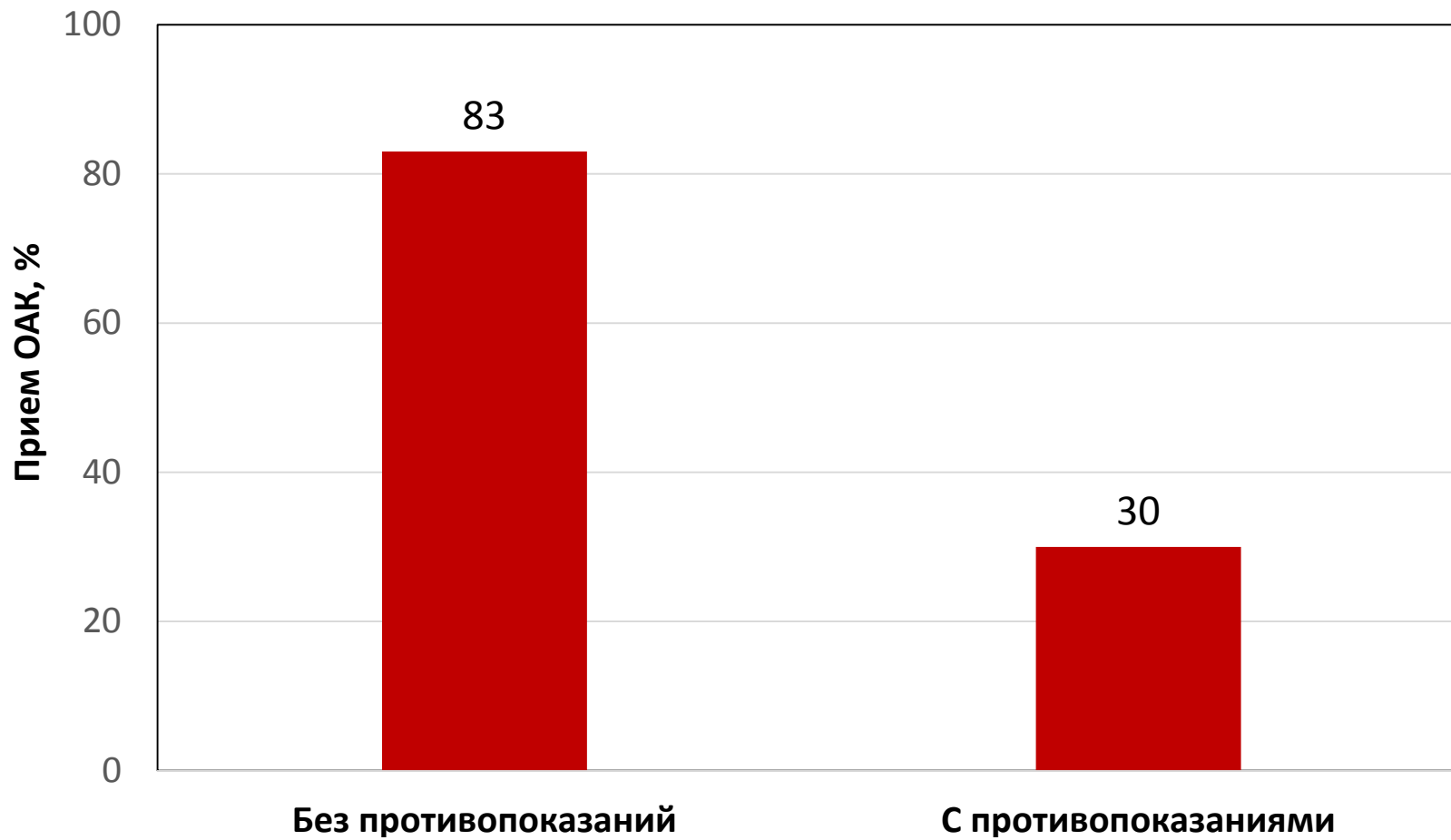
Противопоказания к оральным антикоагулянтам



Отказ от варфарина

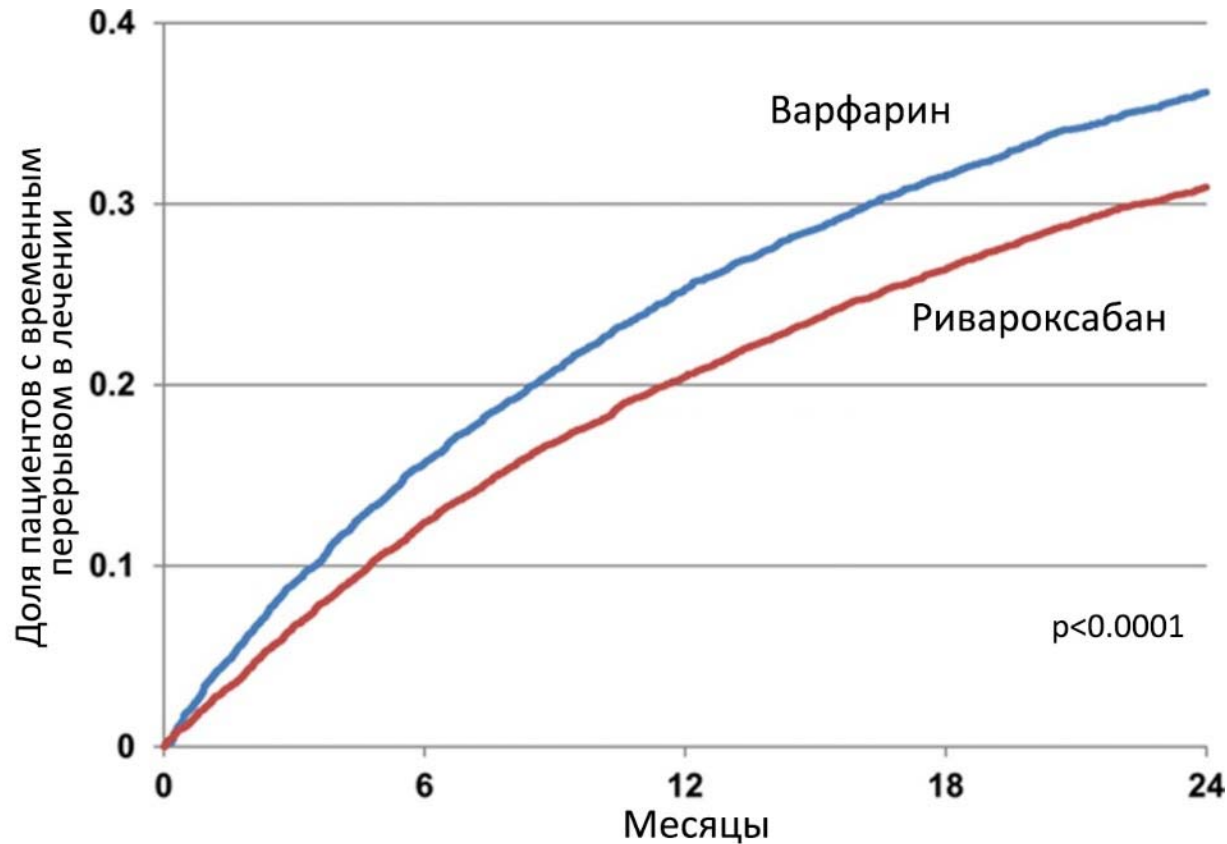
- В течение года отказы от варфарина – 10%
 - Совет врача – 48%
 - Решение пациента – 21%
 - Кровотечения – 20%
 - Частые падения – 11%
 - Высокий риск кровотечений – 10%
 - Неспособность мониторинга терапии – 5%

Прием оральных антикоагулянтов



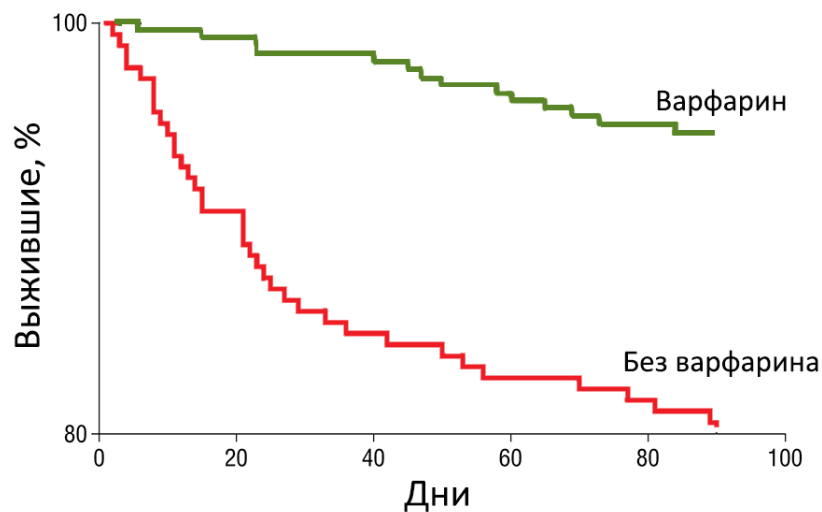
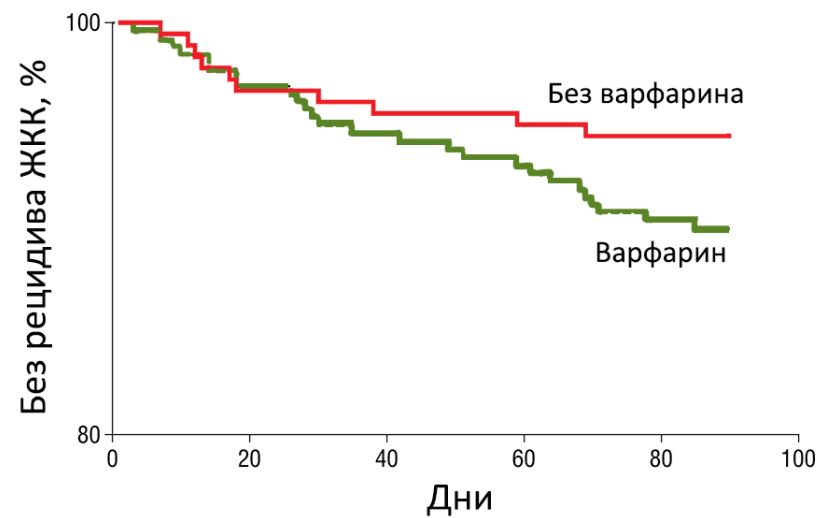
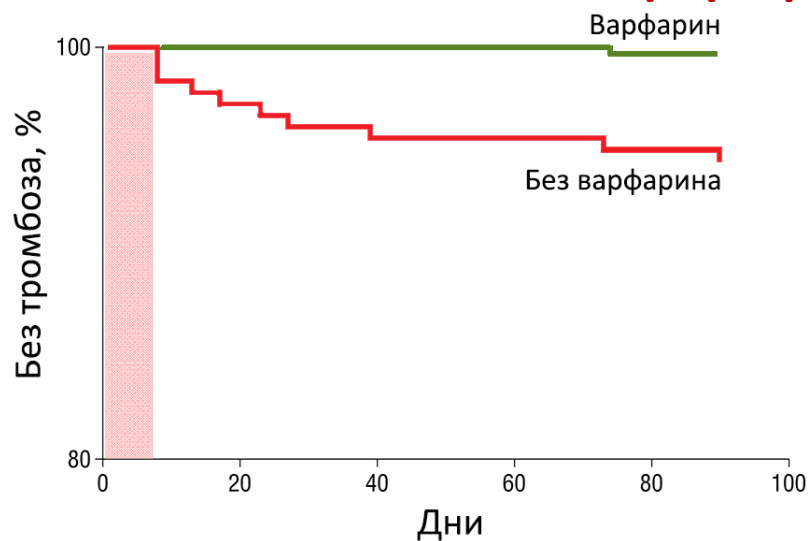
Польза ОАК нередко превосходит риск

Риск перерыва антикоагулянтов



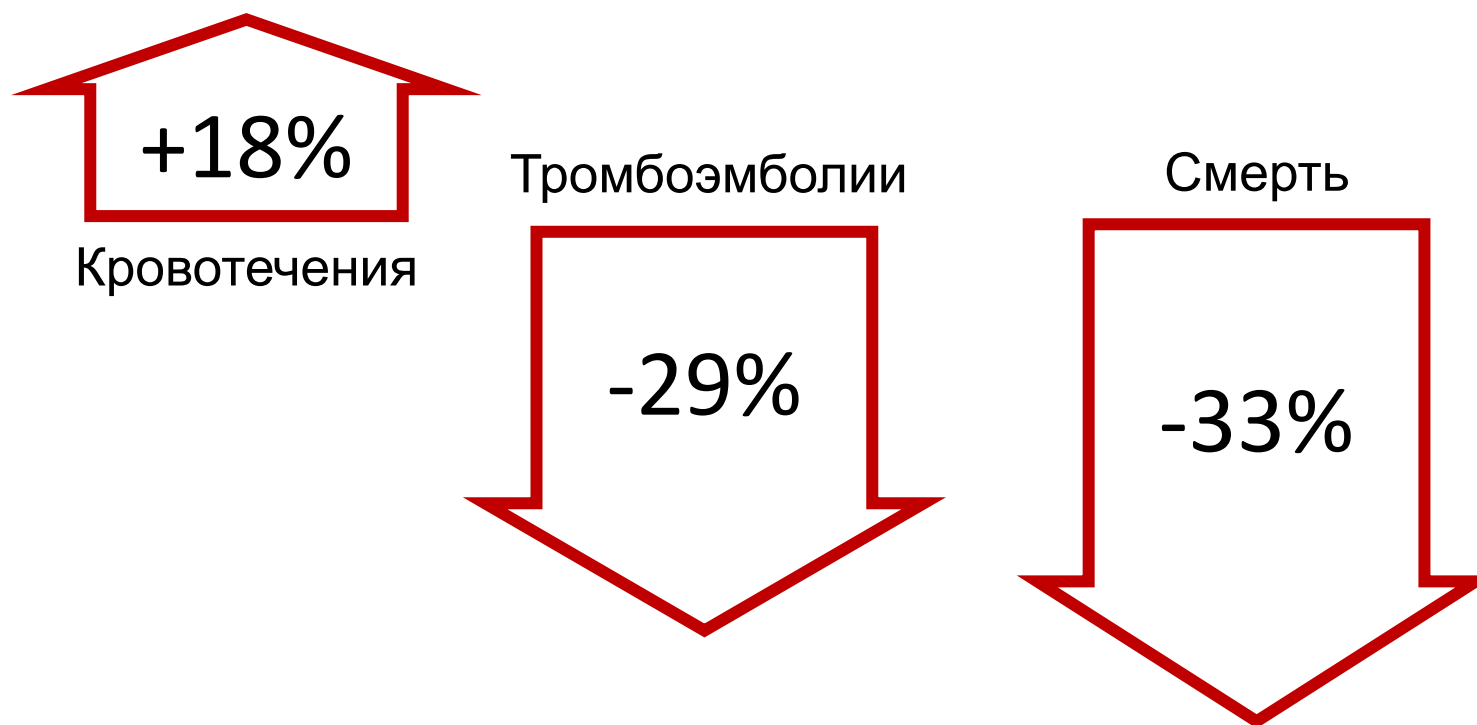
Месячный риск тромбозов составил 0.3-0.4%
(6 тромбозов на 100 пациенто-лет)
без отличий в группах варфарина и ривароксабана

Возобновление варфарина после ЖК кровотечения



Возобновление варфарина снижает риск тромбозов и смерти, мало повышает риск кровотечений

Возобновление антикоагулянтов через неделю после кровотечения



Ретроспективное 5-летнее исследование.

Дисфункция ЛП и риск инсульта у пациентов с ИБС

- При дисфункции ЛП в 3.3 раза повышен риск инсульта

Шкала SAmе-TT₂R₂

КардиоЭксперт

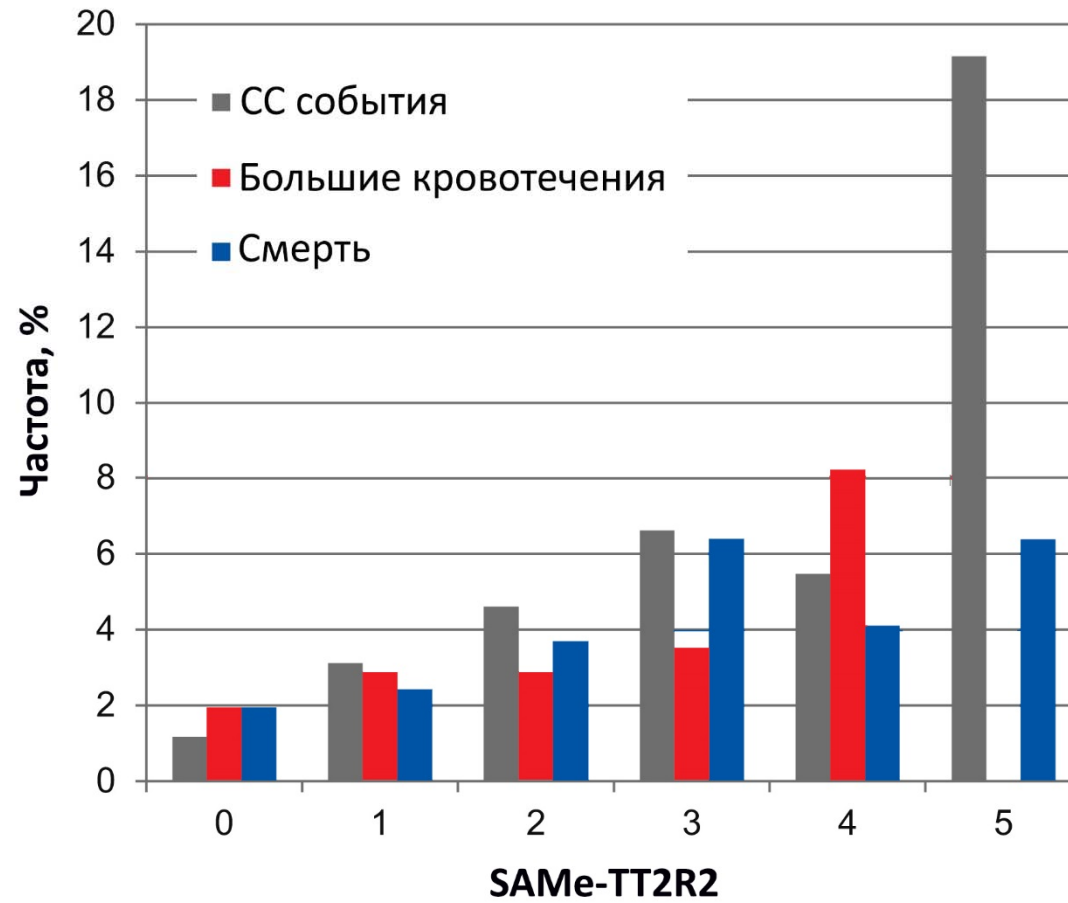
3G 11:55

Шкала SAmе-TT₂R₂

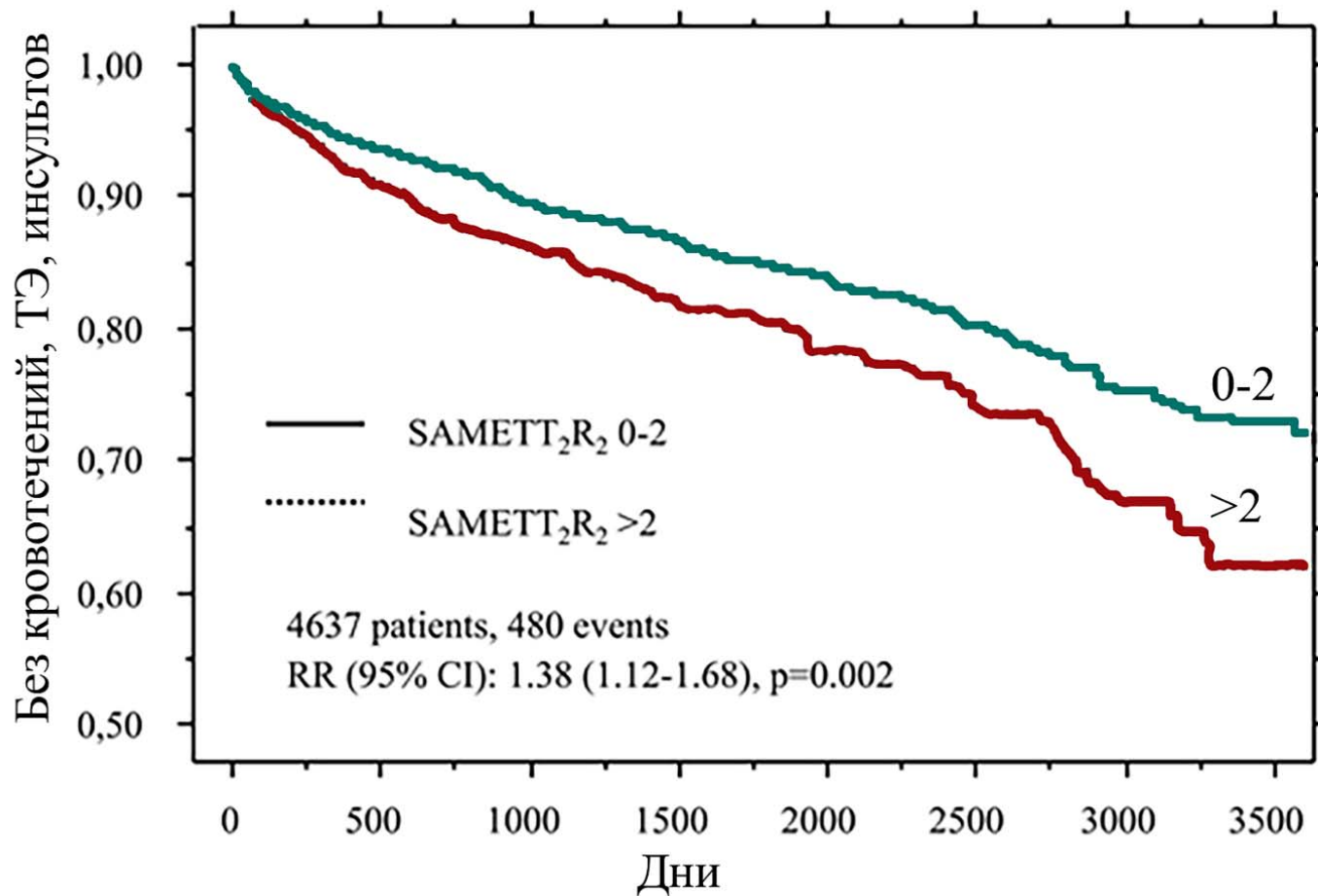
- Женщина
- Возраст ≤60
- ≥2 заболеваний
Гипертензия, диабет, ИМ, СН, инсульт, болезнь периферических артерий, легких, печени или почек
- Лечение (амиодарон)
- Курение ≥2 лет
- Раса (не европейцы)

Шкала SAmе-TT₂R₂: 4
МНО: риск неоптимального контроля

Шкала SAmе-TT2R2



Шкала SAMe-TT2R2



Проблемы HAS-BLED и шкал кровотечений

Table 4 Unadjusted HRs for bleeding events according to bleeding risk scores

Bleeding risk tool	Major bleeding		Major bleeding plus clinically relevant non-major bleeding	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Outpatient Bleeding Risk Index				
Low	Reference		Reference	
Moderate	0.38 (0.09–1.51)	0.169	1.29 (0.45–3.69)	0.636
High	0.90 (0.18–4.46)	0.895	1.52 (0.44–5.22)	0.503
Contemporary Bleeding Risk Model				
Low	Reference		Reference	
Moderate	3.67 (1.045–13.01)	0.044	1.79 (0.92–3.48)	0.085
High	39.01 (6.99–217.70)	< 0.001	8.71 (2.02–37.52)	0.004
HEMORR ₂ HAGES				
Low	Reference		Reference	
Moderate	2.77 (0.54–14.28)	0.224	1.80 (0.88–3.72)	0.110
High	10.94 (2.12–56.42)	0.004	2.54 (1.00–6.46)	0.050
HAS-BLED*				
Low	NE	NE	Reference	
Moderate	NE	NE	0.97 (0.29–3.29)	0.959
High	NE	NE	1.91 (0.56–6.52)	0.302
ATRIA†				
Low	Reference		Reference	
Moderate	NE	NE	NE	NE
High	9.09 (2.88–28.68)	< 0.001	3.52 (1.61–7.69)	0.002

Аналогичные данные в мета-анализе P.Loewen (2011)

Шкалы кровотечений

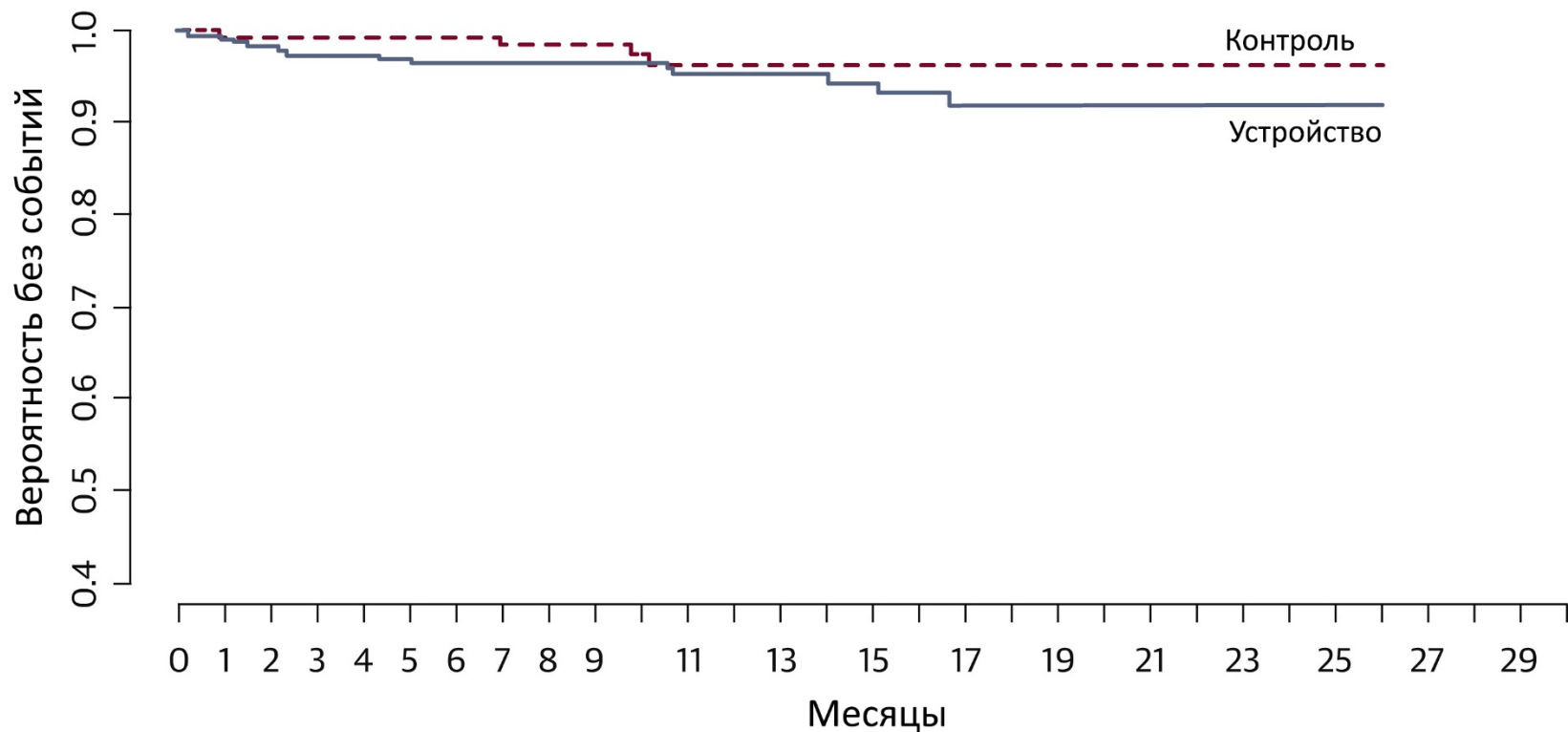
- Недостаточно ясна клиническая значимость
- Некорректны у пациентов, направленных на ЧКВ, уже принимающих антикоагулянты
- Рассчитаны только для варфарина

Лечение врожденных тромбофилий

- Начало и интенсивность антикоагулянтной терапии при острых венозных тромбозах не зависит от наличия врожденной тромбофилии (BCSH, 2014; ASH, 2006).
- Лечение некроза кожи проводят с помощью гепарина, витамина К, свежезамороженной плазмы, концентрата протеинов С и S.
- В последующем продолжают лечение варфарином (медленно титровать дозу), вначале вместе с низкомолекулярным гепарином (до получения целевых уровней МНО или вместо варфарина при повторных некрозах), или использовать новые антикоагулянты.

Окклюдер

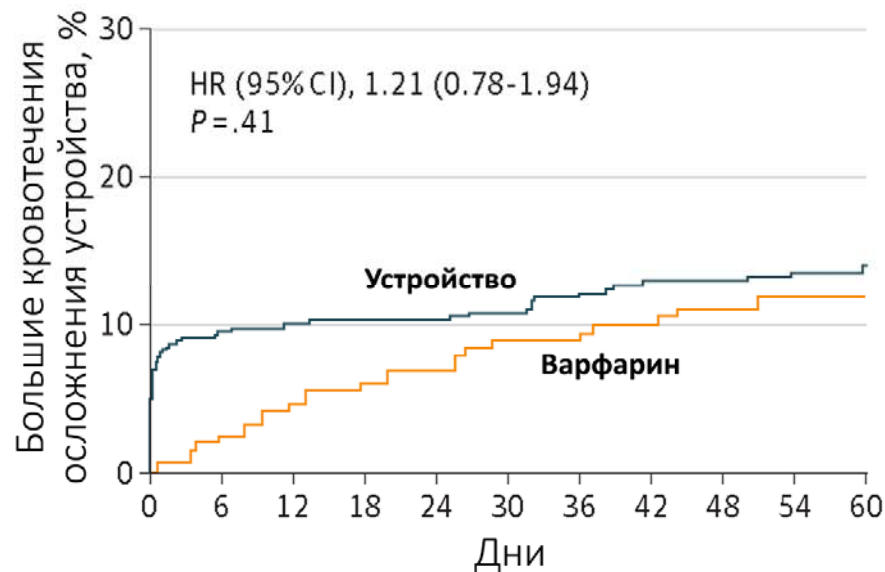
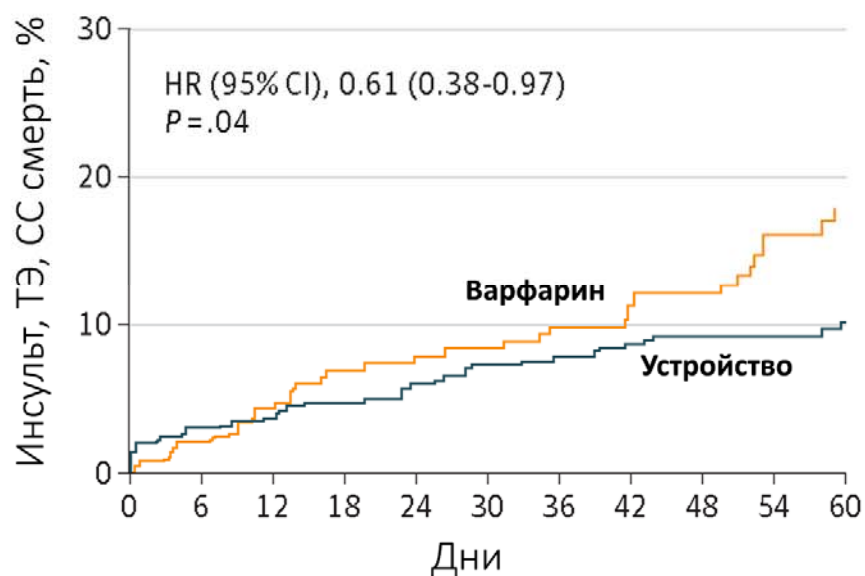
Окклюдер левого предсердия



**Окклюдер не хуже варфарина предупреждает инсульты и ТЭ.
В 2 раза повысилась безопасность вмешательства (4.2%).**

PREVAIL

Окклюдер левого предсердия



**Окклюдер не хуже варфарина предупреждает инсульты и ТЭ,
ниже СС и общая смертность**

Показания для окклюдера левого предсердий

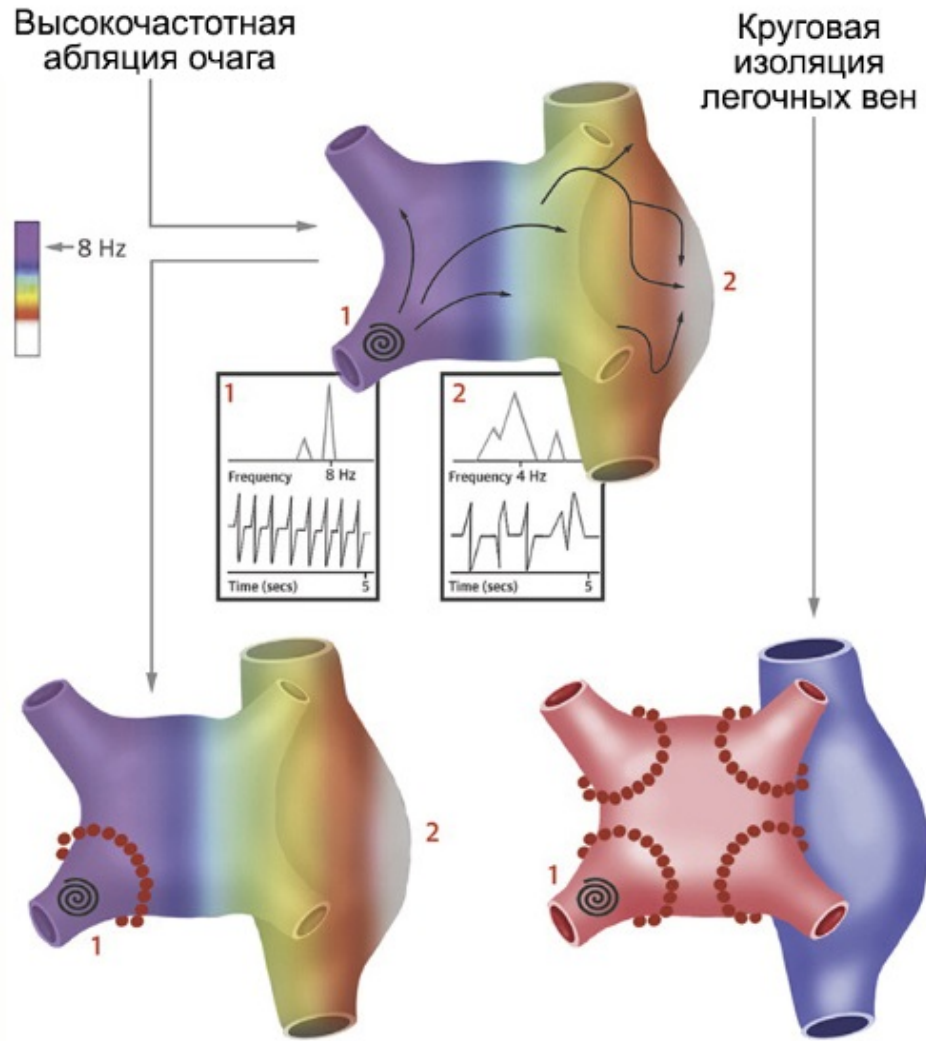
- Относительные или абсолютные противопоказания для оральных антикоагулянтов при ФП с CHA₂DS₂-VASc ≥2.

EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion

Bernhard Meier (EAPCI Chairperson) (Switzerland)¹, Yuri Blaauw (The Netherlands)², Ahmed A. Khattab (Switzerland)¹, Torsten Lewalter (Germany)³, Horst Sievert (Germany)⁴, Claudio Tondo (Italy)⁵, Michael Glikson (EHRA Chairperson) (Israel)^{6*}

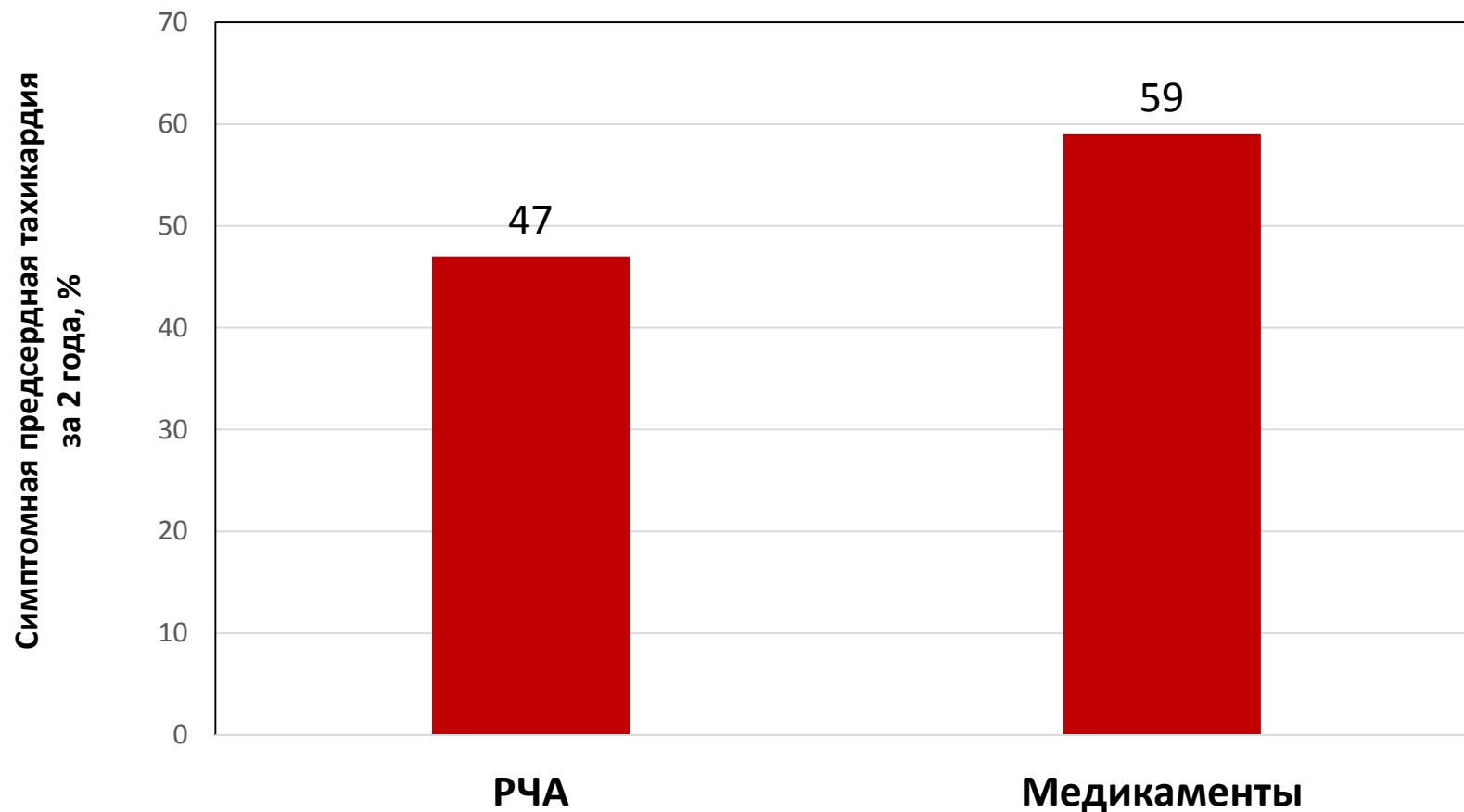
Абляция

Абляция очага или изоляция вен при пароксизмальной ФП

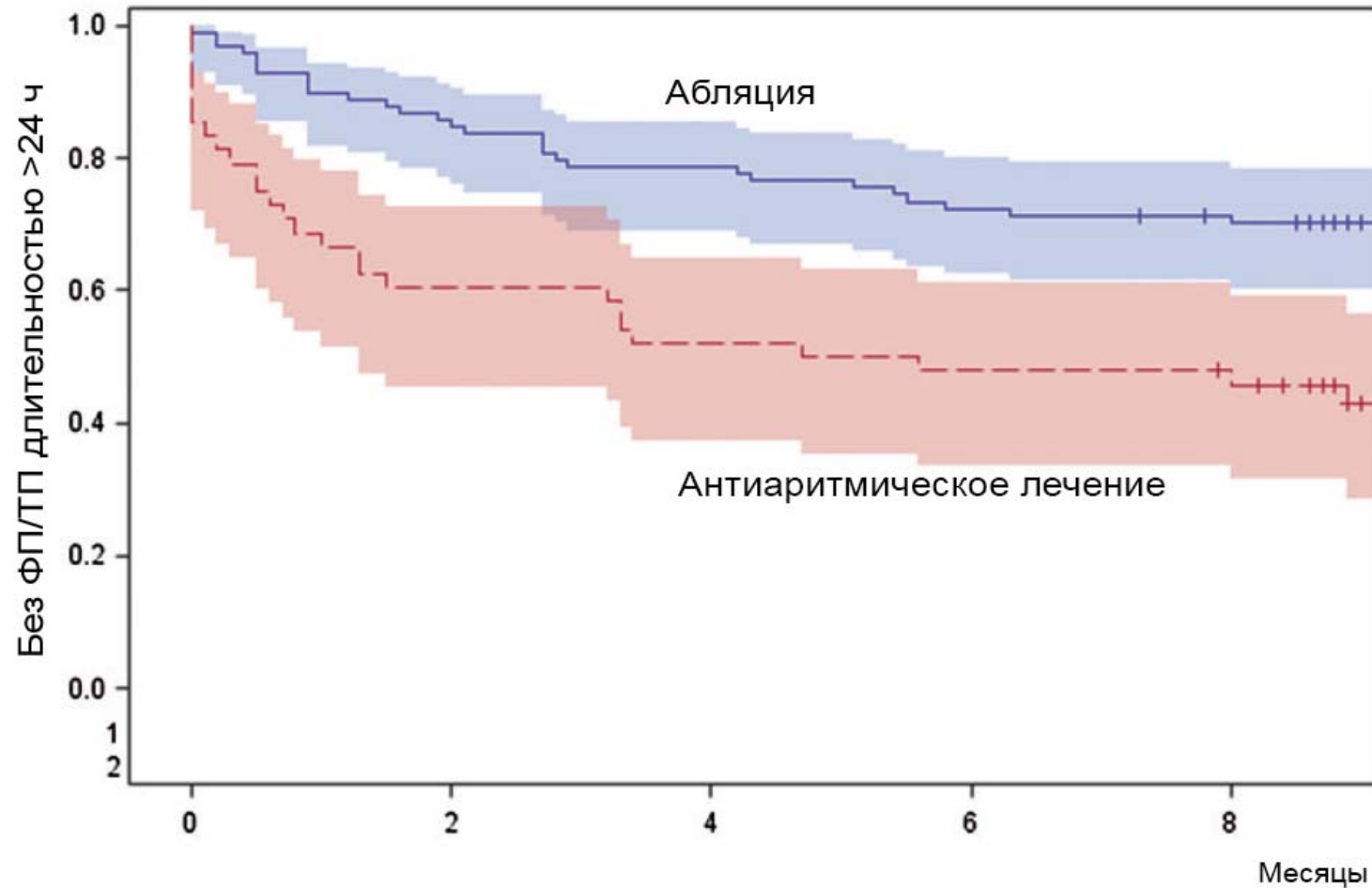


- Через 1 год результаты не хуже
- Комбинация методик не дает преимущества

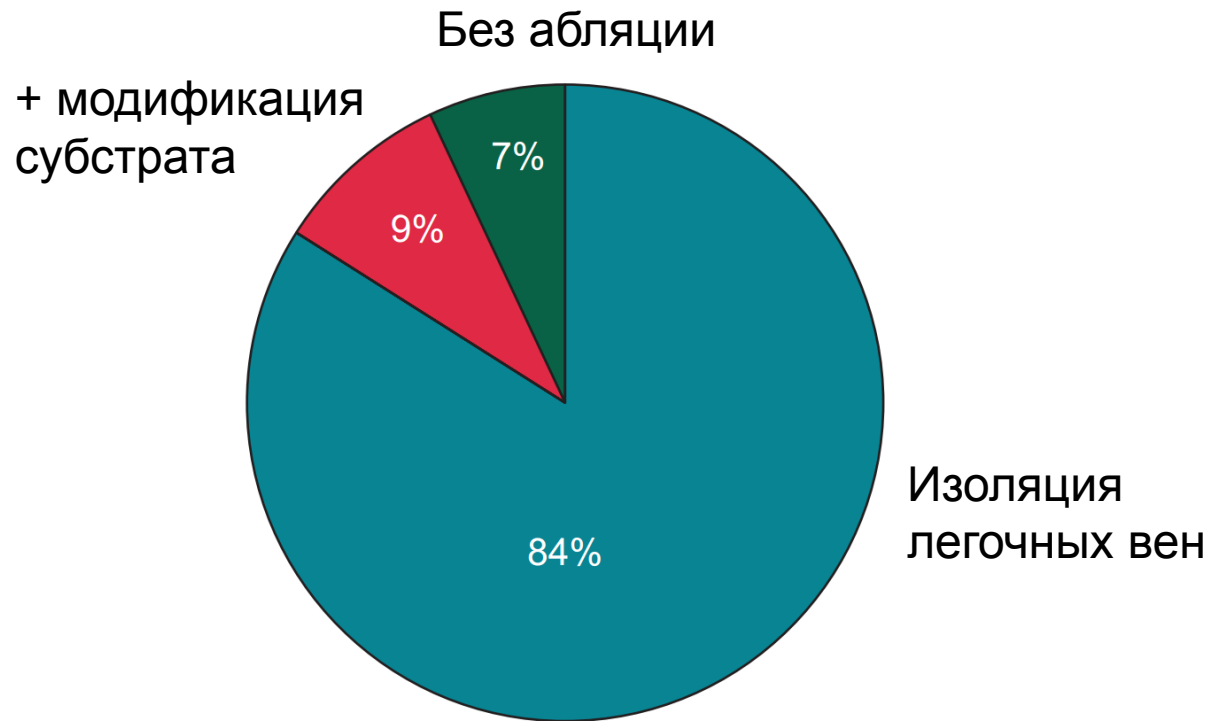
RAAFT-2: катетерная абляция пароксизмальной ФП



SARA: абляция при персистирующей ФП

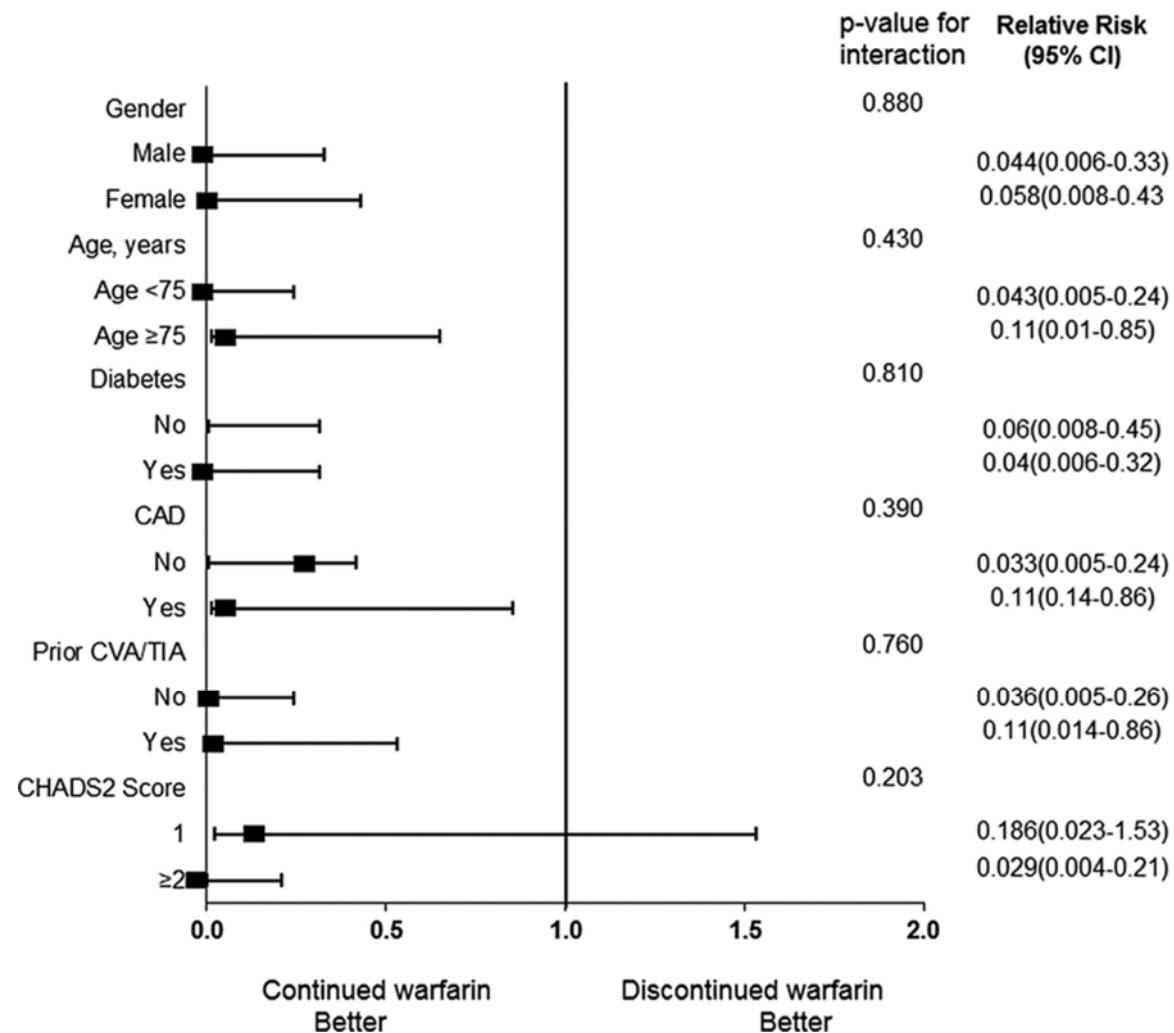


Европейская практика начального лечения симптомной персистирующей изолированной ФП



97% пациентов с пароксизмальной симптомной ФП лечатся вначале антиаритмиками

Продолжение варфарина при абляции



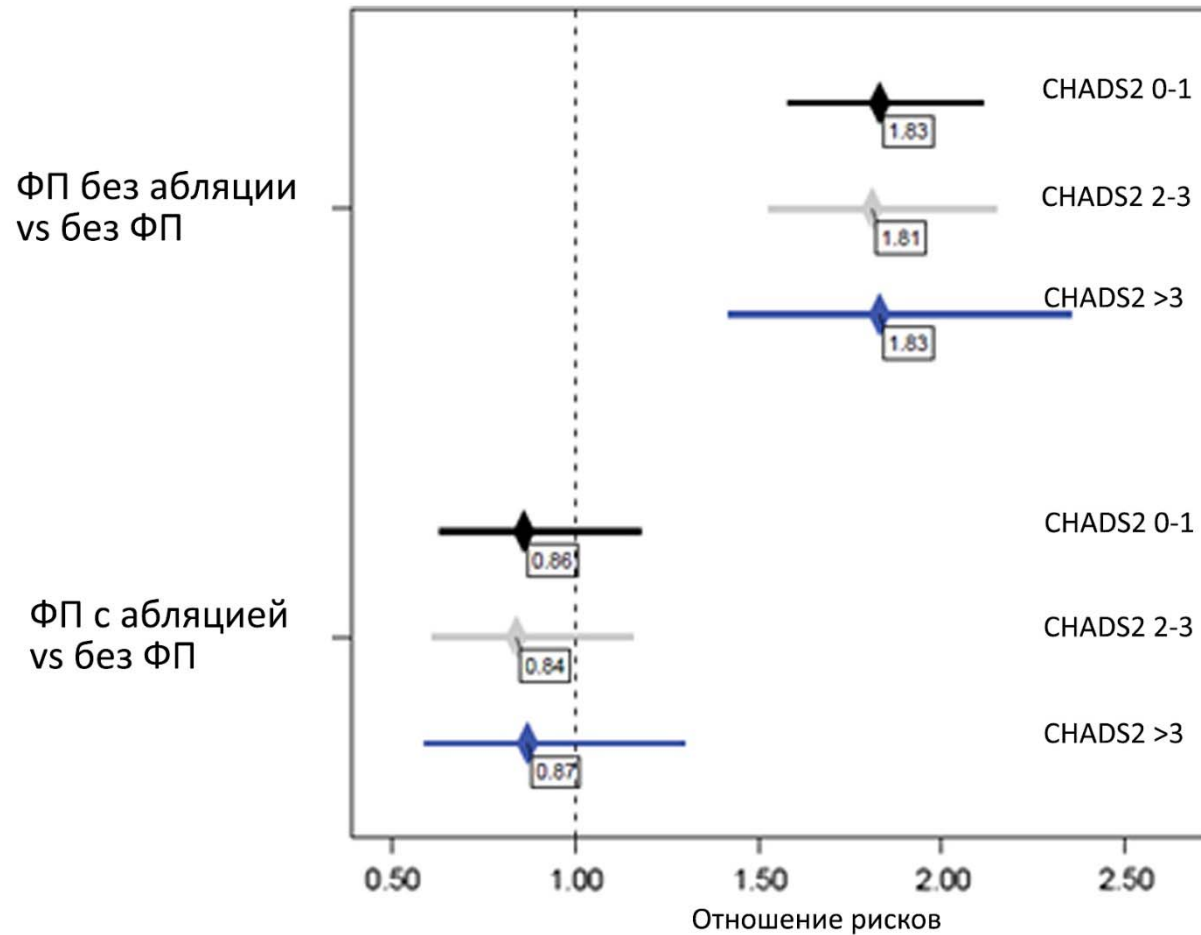
Продолжение приема варфарина лучше «гепаринового моста»

COMPARE

Апиксабан и ривароксабан при абляции

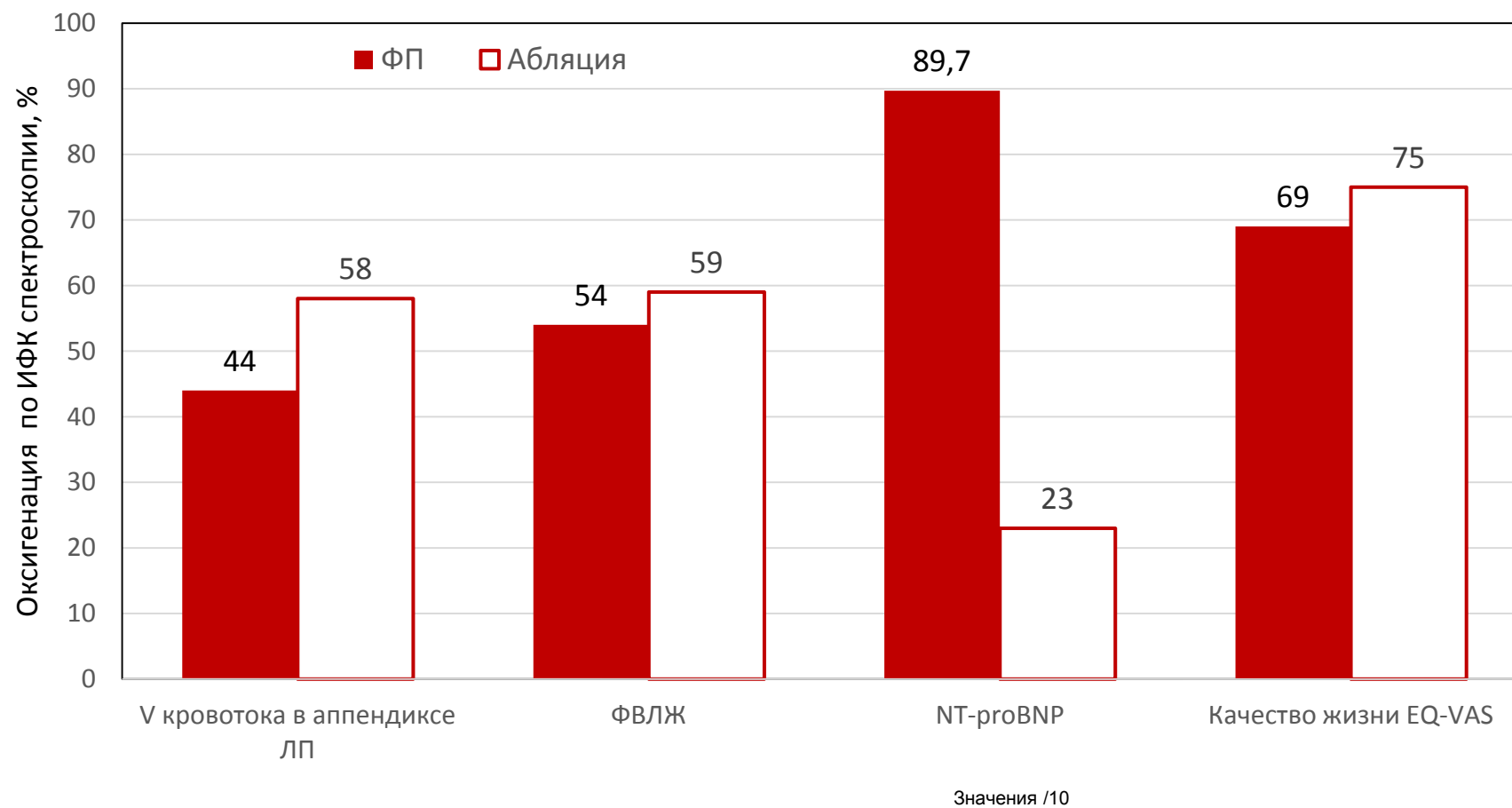
- Продолжение апиксабана и ривароксабана (не дабигатрана) при катетерной абляции не хуже приема антагонистов витамина К

Риск тромбоемболий после абляции

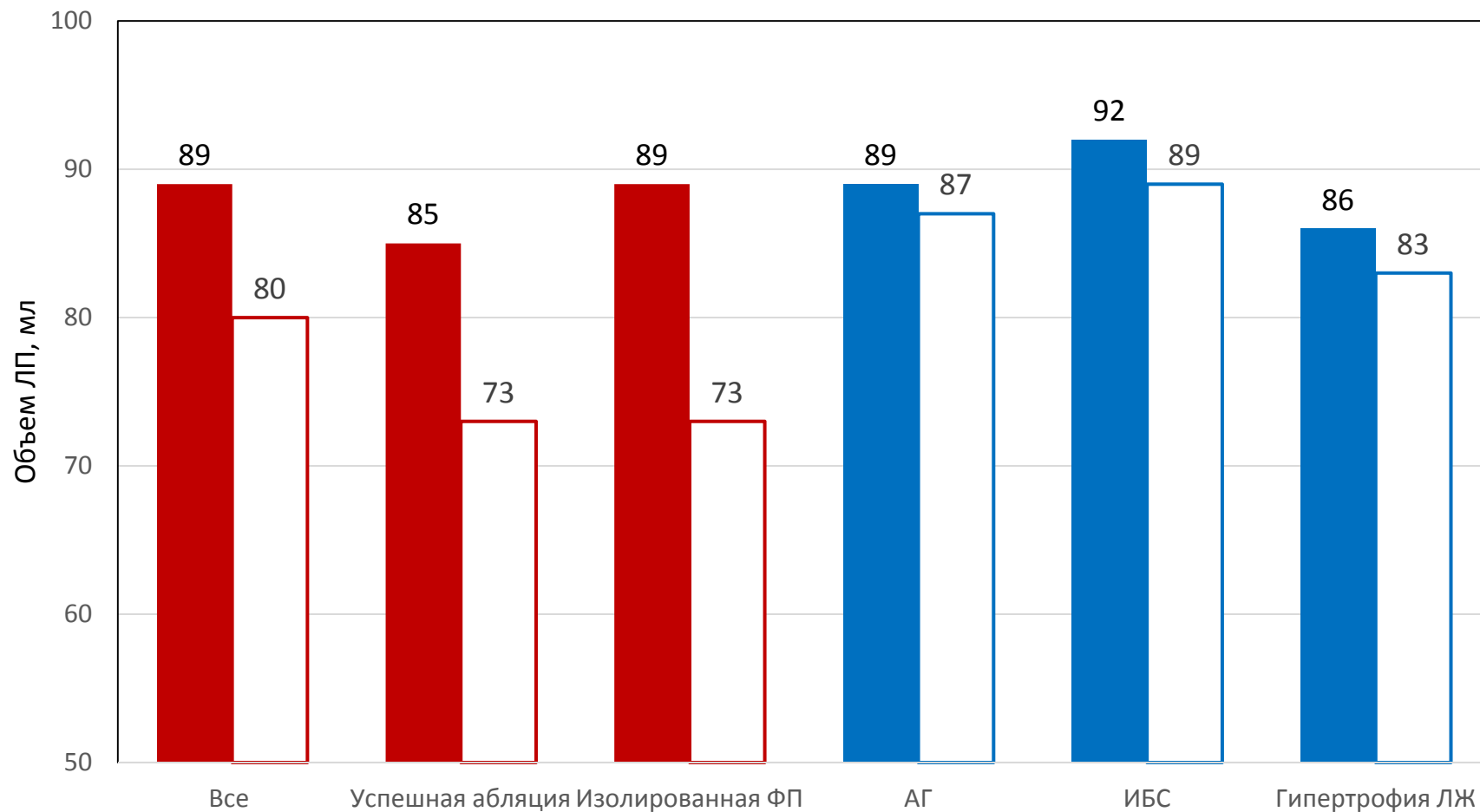


Проспективное когортное исследование ~34000 пациентов.

Абляция при длительно персистирующей ФП



Ремоделирование ЛП после абляции



Ремоделирование ЛП только при изолированной ФП

Пароксизмальная ФП и симптомные паузы (6 ± 2 с)

