

Белялов Фарид Исмагильевич

# Фибрилляция предсердий 2015



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ: РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНДУСТРИИ

Ф.И. Белялов\*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования  
664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

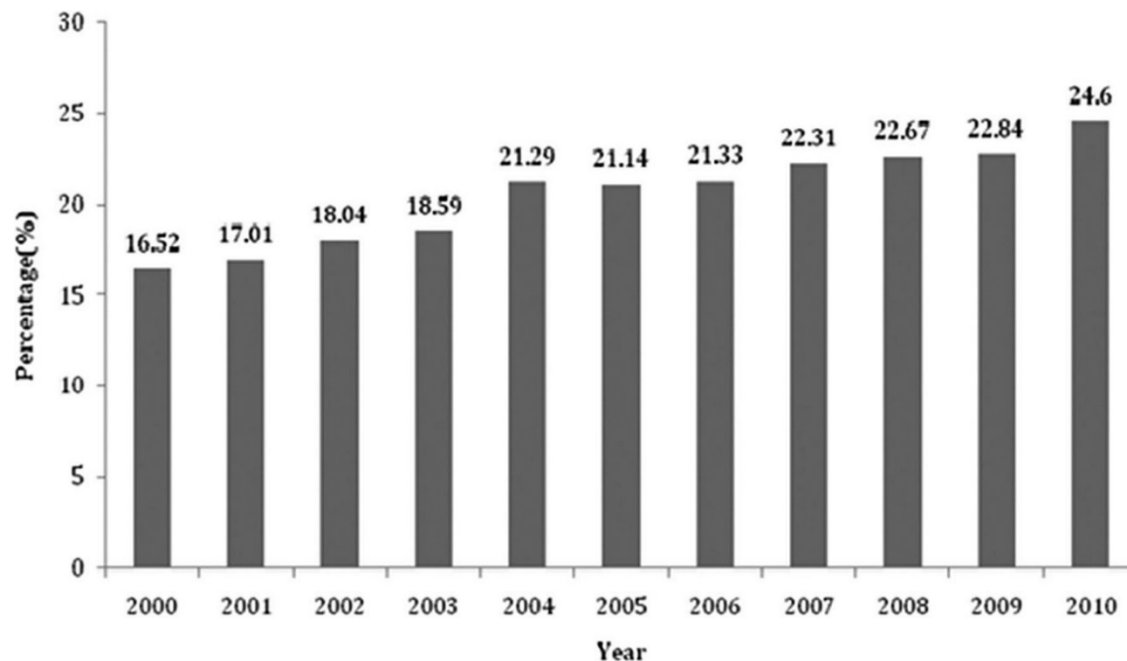
Проанализированы связи фармацевтической индустрии с медицинской наукой и практикой. Рассмотрены вопросы влияния фармацевтических компаний на исследование лекарственных препаратов, на публикации результатов исследований, на государственные контролирующие органы, врачей и научных работников.

Ключевые слова: конфликт интересов, фармацевтическая индустрия.  
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):420-425

Иркутск, 23.10.2015

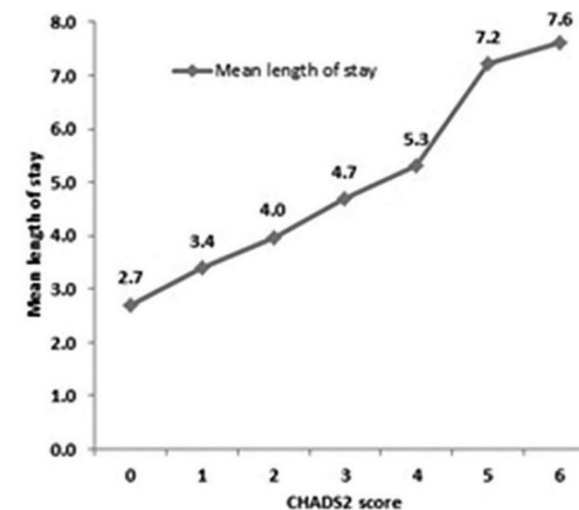
# Эпидемиология

# Госпитализации с ФП

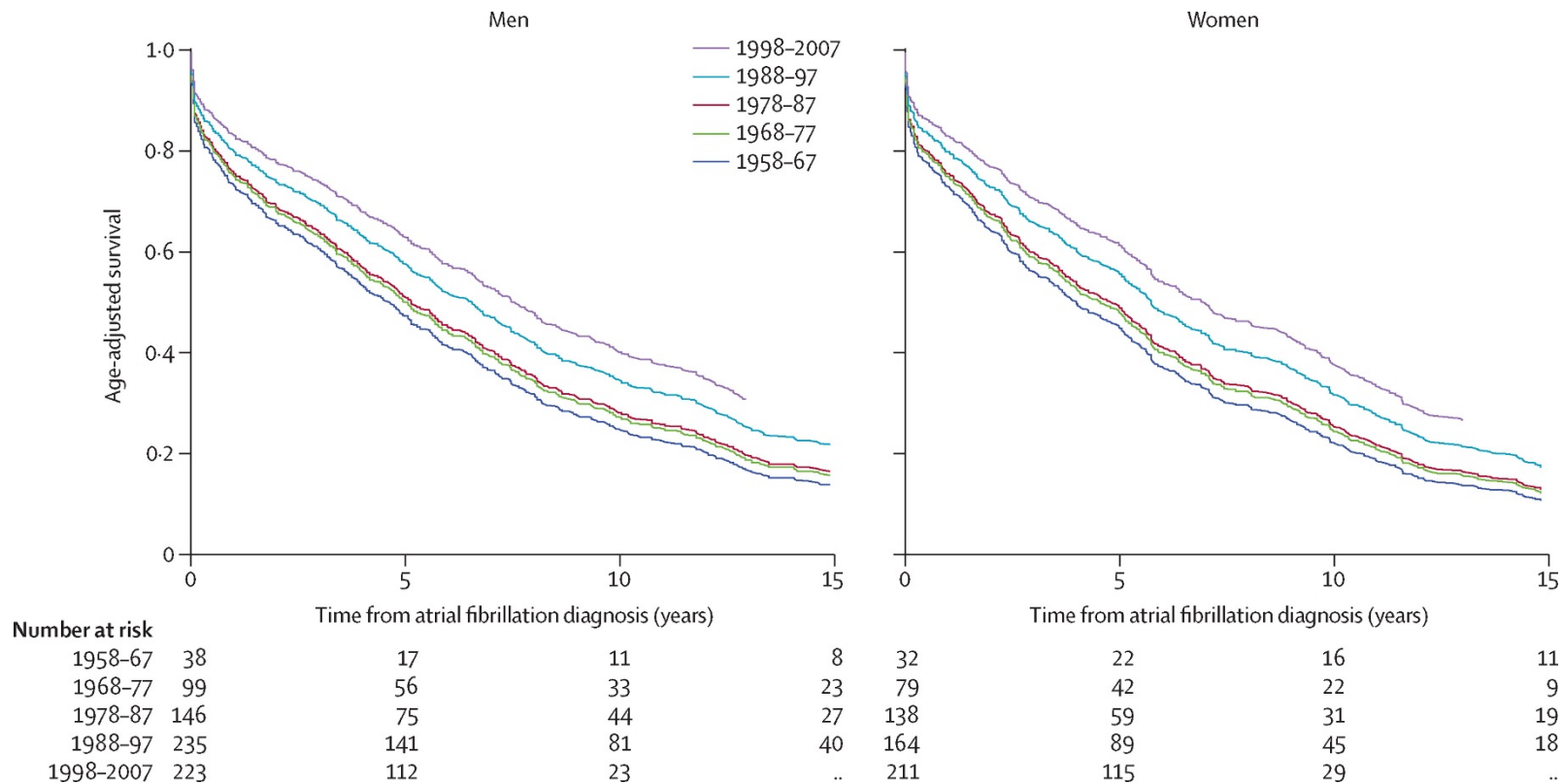


Каждый четвертый в США госпитализируется с основным диагнозом ФП

Число пациентов с ФП в последние годы постоянно возрастает

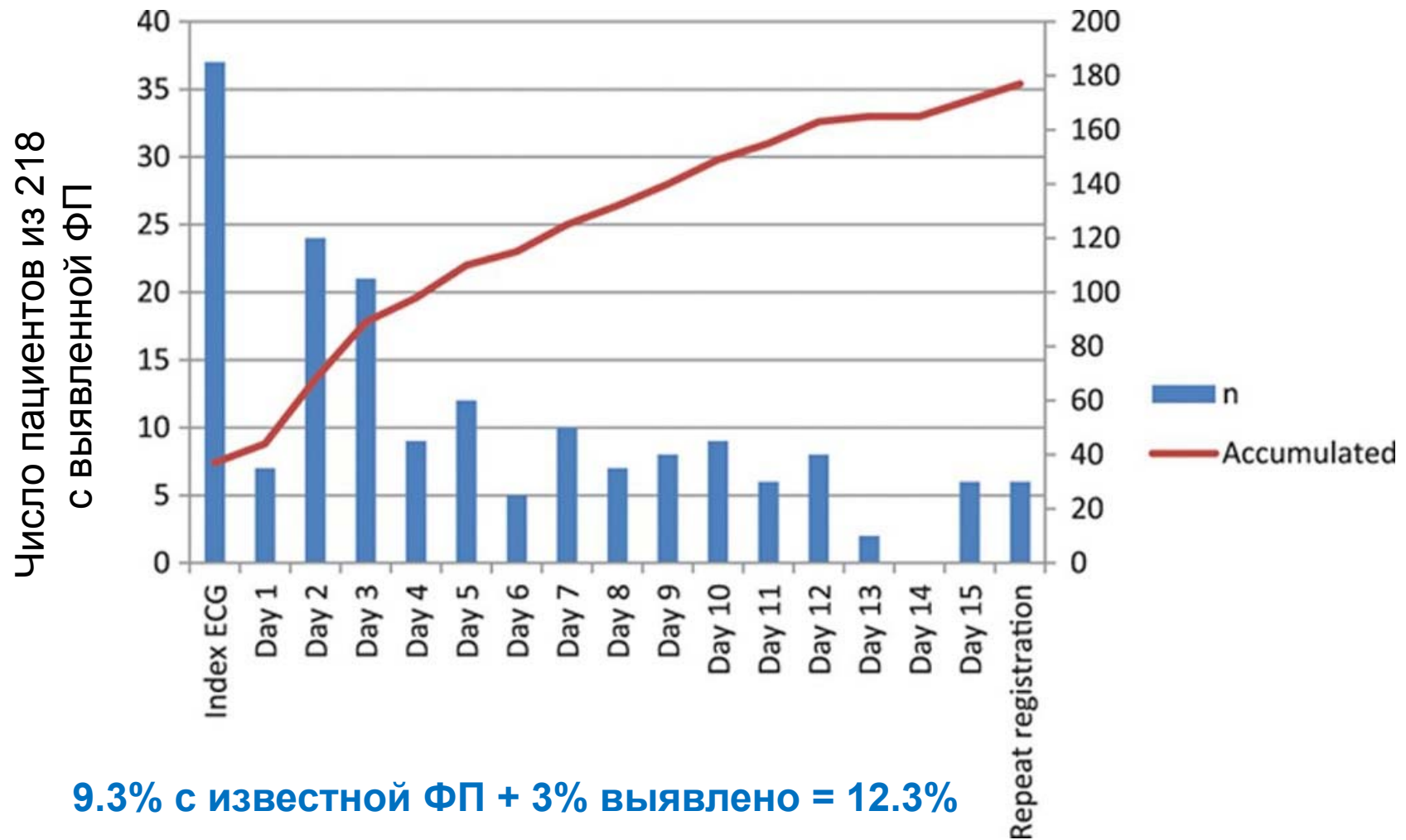


# Тенденции ФП за 50 лет



**Риск инсульта снижен на 74%, смертность на 25%**

# Невыявленная ФП у 75-летних пациентов

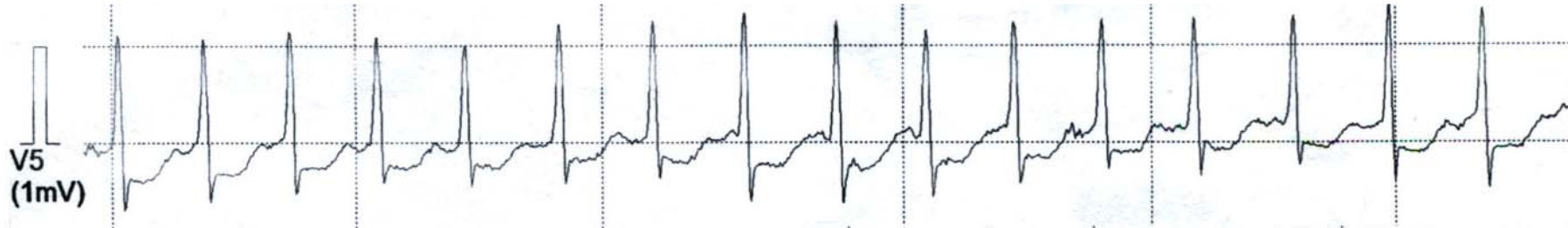


# Факторы риска

## Вторичная? ФП

- ❑ **Причины:** хирургия, инфекция, ИМ, миокардит, ТЭЛА, алкоголь (31%)
- ❑ 62% «вторичных» ФП рецидивировали за 15 лет
- ❑ Не было различий по частоте инсультов, смертности, но реже СН
- ❑ В большинстве случаев следует рассматривать предшествующие ситуации как триггеры, а не причины

# Пациентка К. 73 года



**CORLANOR (ivabradine) tablets, for oral use**  
**Initial U.S. Approval: 2015**

## ----- INDICATIONS AND USAGE -----

Corlanor (ivabradine) is a hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel blocker indicated to reduce the risk of hospitalization for worsening heart failure in patients with stable, symptomatic chronic heart failure with left ventricular ejection fraction < 35%, who are in sinus rhythm with resting heart rate  $\geq 70$  beats per minute and either are on maximally tolerated doses of beta-blockers or have a contraindication to beta-blocker use. (1)

**Риск ФП 1.7% в BEAUTIFUL  
(в инструкции <0.0001%)**

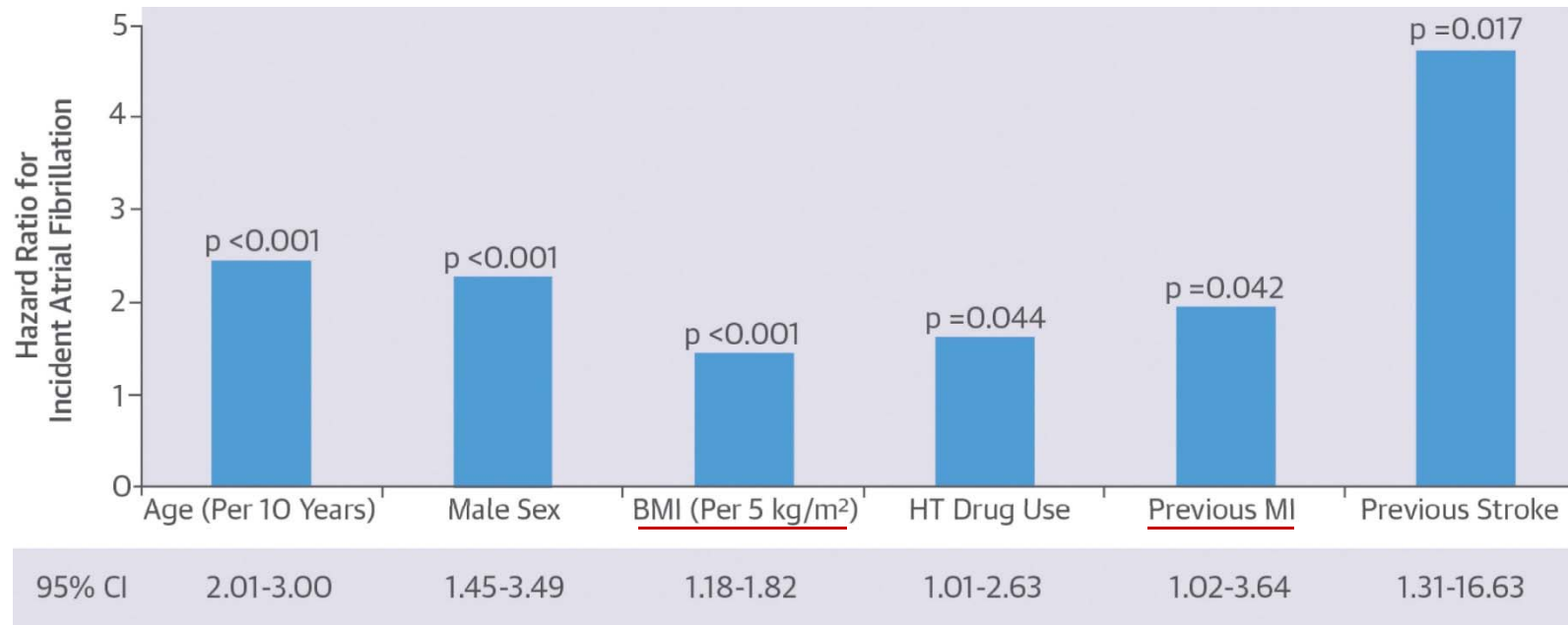
## ----- ADVERSE REACTIONS -----

Most common adverse reactions occurring in  $\geq 1\%$  of patients are bradycardia, hypertension, atrial fibrillation and luminous phenomena (phosphenes). (6) *стенокардия (SIGNIFY)?*





# Факторы риска ФП



Vermond, R.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(9):1000-7.

Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1000-1007.

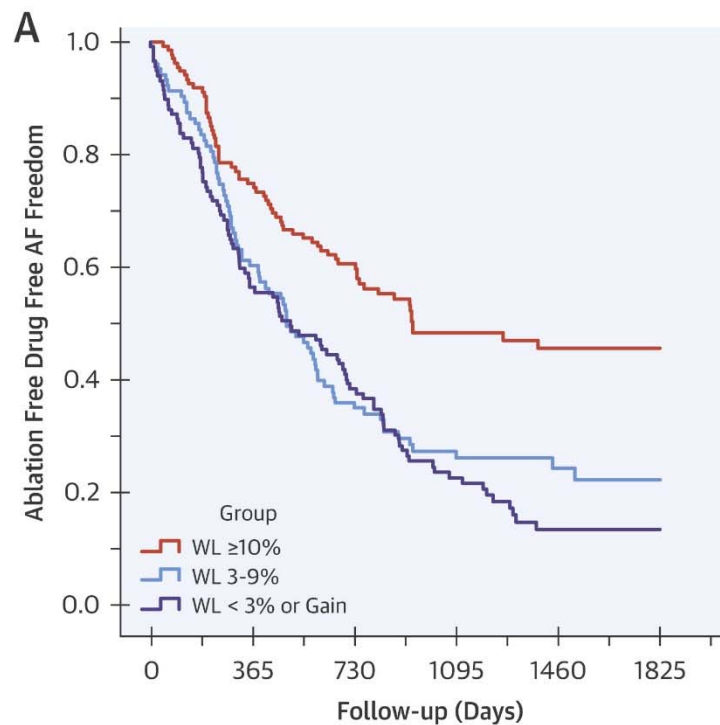
# Кардиоэмболический ИМ

- ❑ 3% всех ИМ.
- ❑ В 73% случаев вызван ФП.
- ❑ Варфарин принимали 40% пациентов с МНО ~1.4.

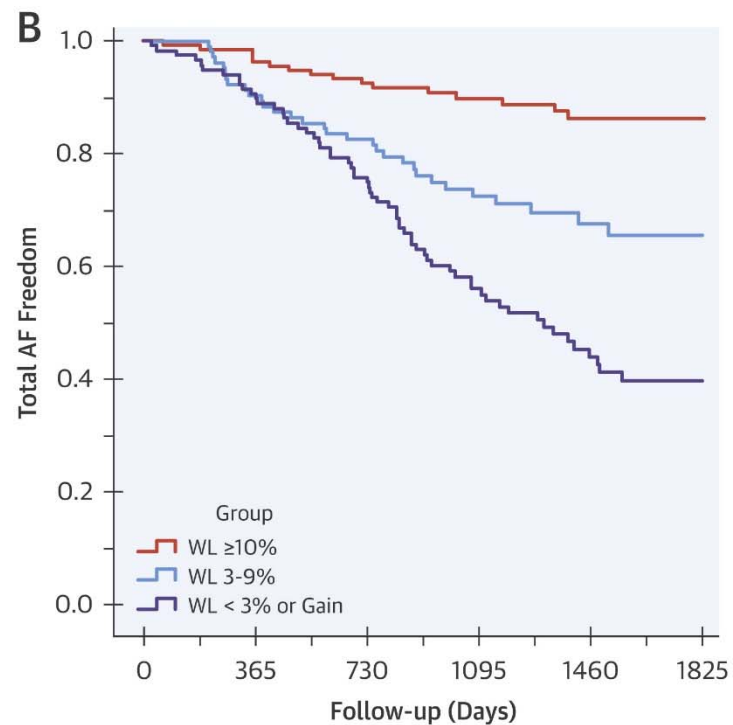
# Ожирение и структура сердца

- Увеличен объем левого предсердия.
- Снижена проводимость в левом предсердии.
- Повышена электрическая гетерогенность предсердия.
- Эпизоды ФП длительнее и чаще.

# Лечение ожирения и рецидивы ФП



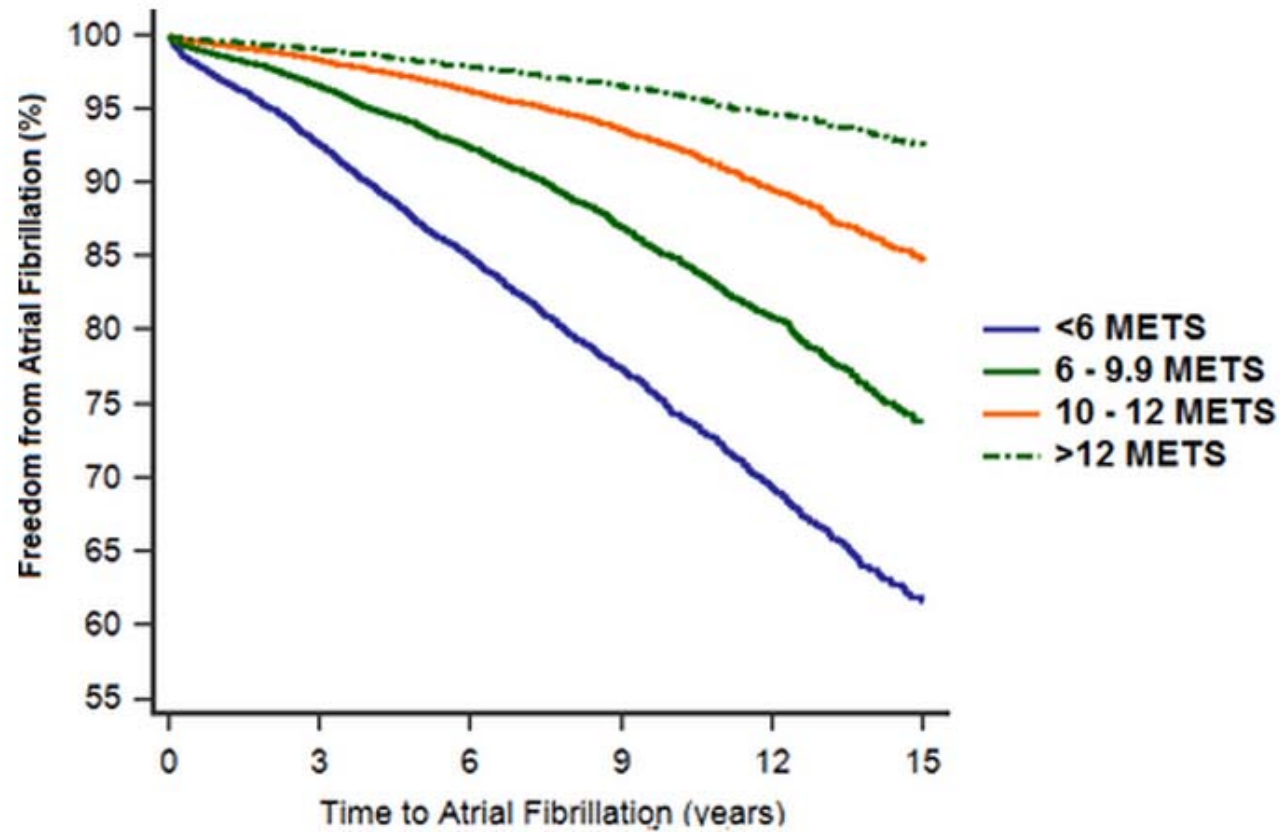
Time (Days)	0	365	730	1095	1460	1825
$\geq 10$ WL	135	101	72	42	31	18
3-9% WL	103	62	36	22	13	7
<3% WL or gain	117	66	44	22	11	9



Time (Days)	0	365	730	1095	1460	1825
$\geq 10$ WL	135	130	114	86	67	36
3-9% WL	103	93	83	57	35	22
<3% WL or gain	117	105	85	53	32	22

Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). J Am Coll Cardiol. 2015;65(20):2159-2169.

# Физические нагрузки и ФП



Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ et al. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation : Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. Circulation 2015;131:1827-1834.

Лечение



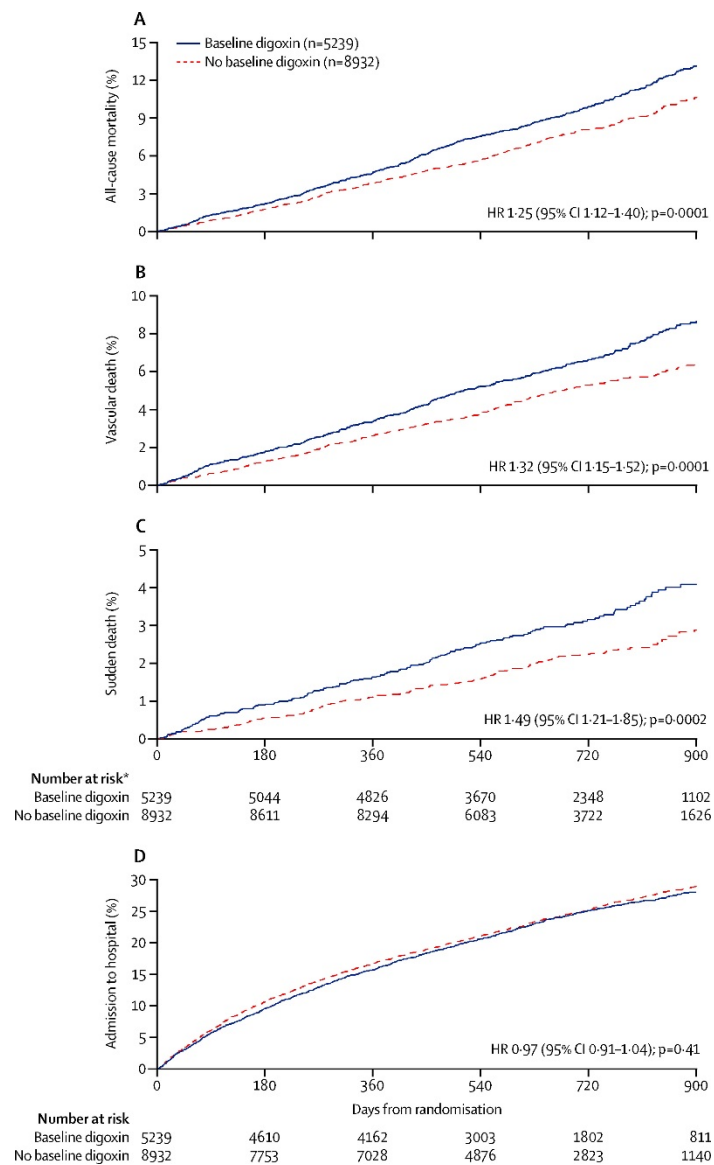
Europace  
doi:10.1093/europace/euv233

**EHRA POSITION PAPER**

## **Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE)**

**Deirdre A. Lane (Task Force Chair, UK), Luis Aguinaga (Argentina), Carina Blomström-Lundqvist (Sweden), Giuseppe Boriani (Italy), Gheorge-Andrei Dan (Romania), Mellanie True Hills (USA), Elaine M. Hylek (USA), Stephen A. LaHaye (Canada), Gregory Y.H. Lip (UK), Trudie Lobban (UK), John Mandrola (USA), Pamela J. McCabe (USA), Susanne S. Pedersen (Denmark), Ron Pisters (The Netherlands), Simon Stewart (Australia), Kathryn Wood (USA), Tatjana S. Potpara (Co-Chair, Serbia)**

# Опасность дигоксина

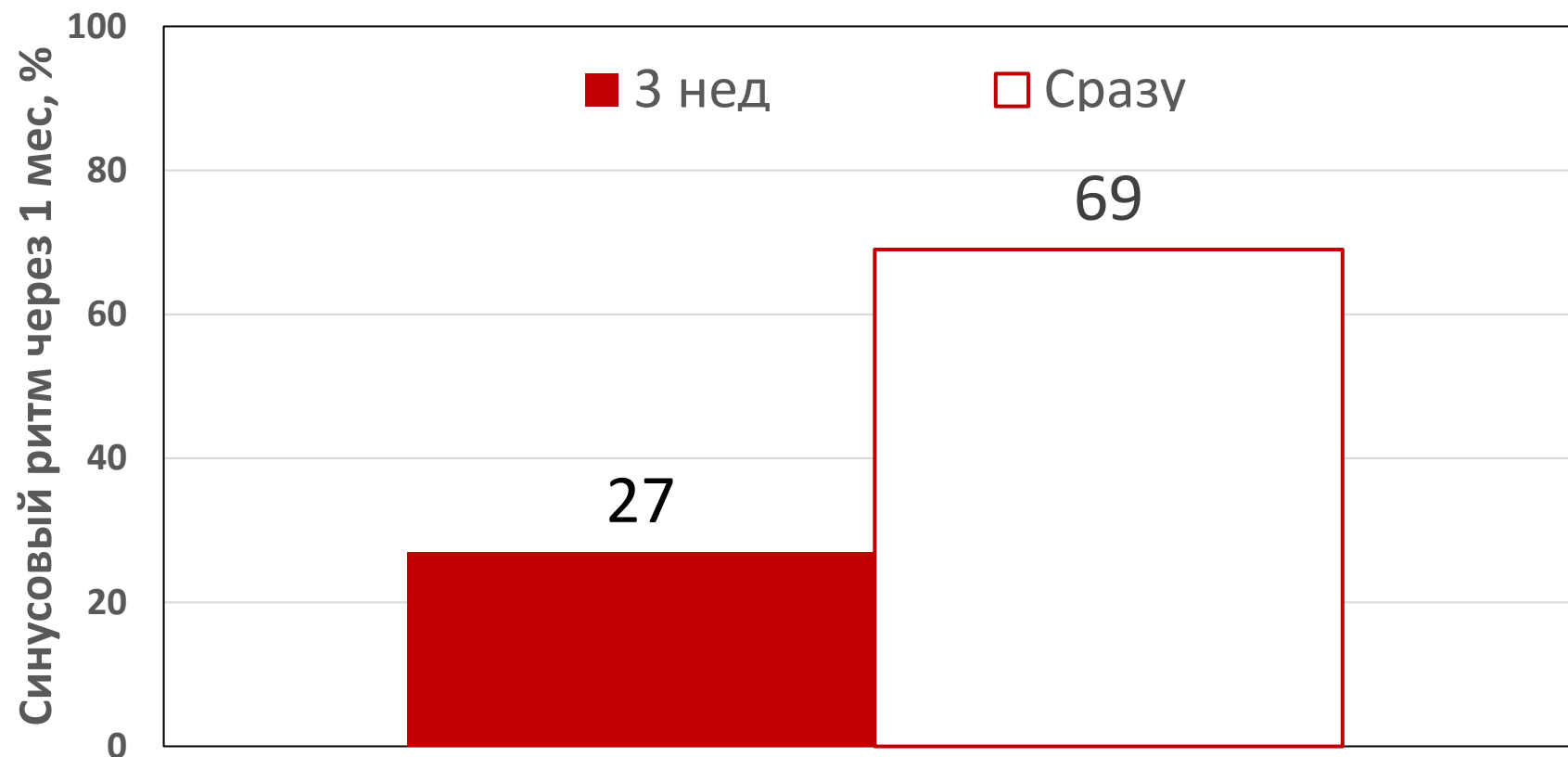


Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). The Lancet 2015;385:2363-2370.



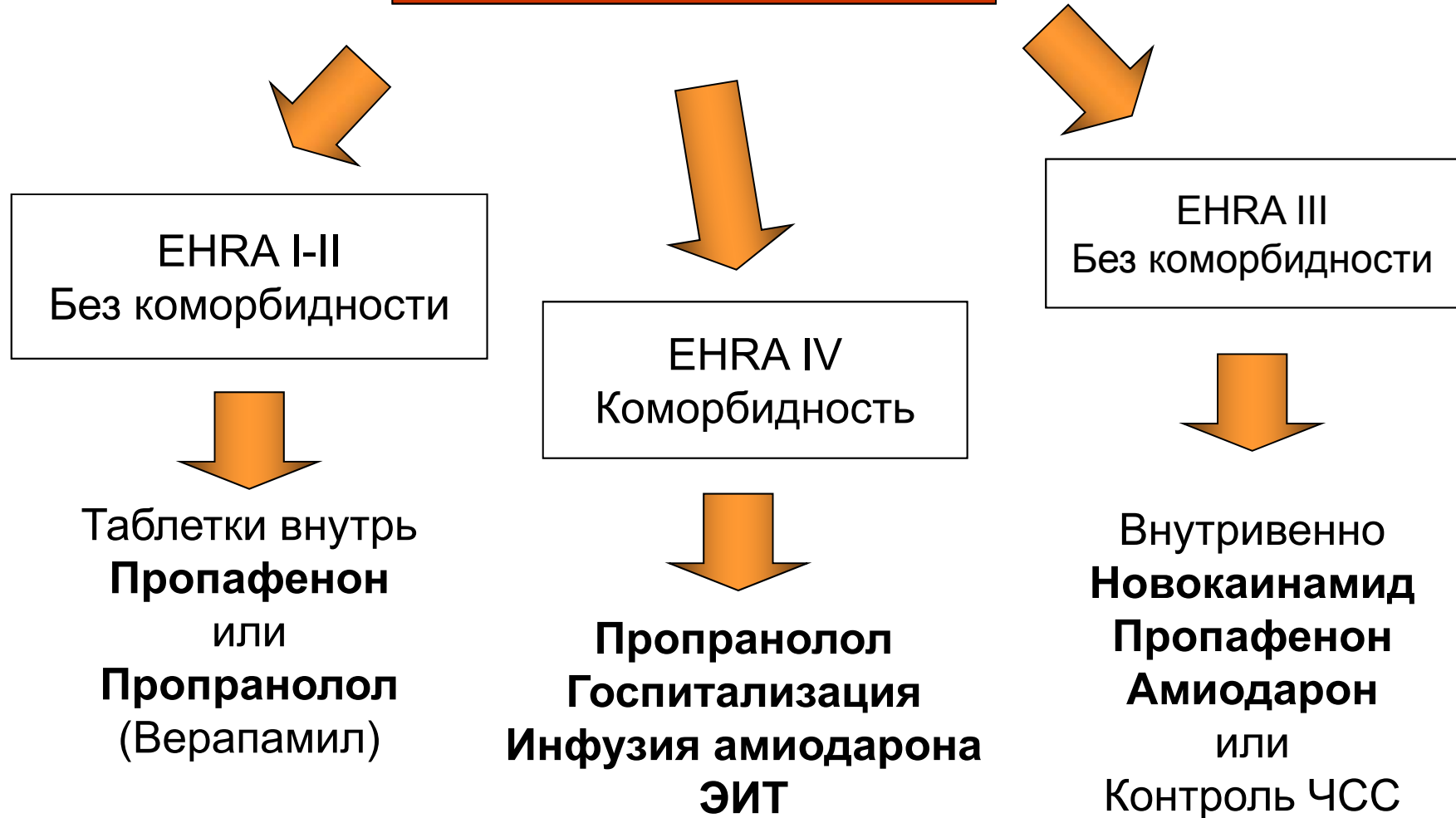
# Восстановление синусового ритма

# Сроки кардиоверсии



**Чем раньше восстанавливать ритм при ФП,  
тем выше эффект**

**Приступ фибрилляции  
предсердий**



EHRA I-II  
Без коморбидности

Таблетки внутрь  
**Пропафенон**  
или  
**Пропранолол**  
(Верапамил)

EHRA IV  
Коморбидность

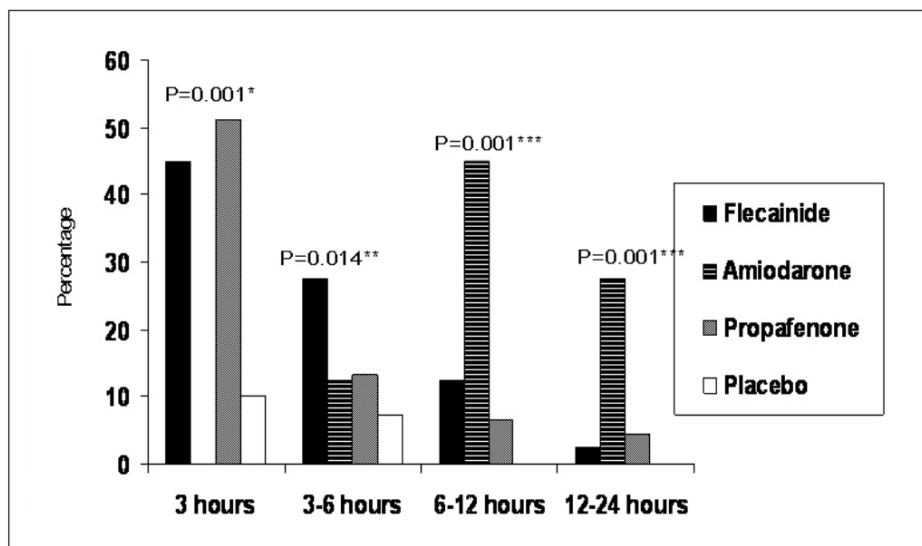
**Пропранолол**  
Госпитализация  
Инфузия амиодарона  
**ЭИТ**

EHRA III  
Без коморбидности

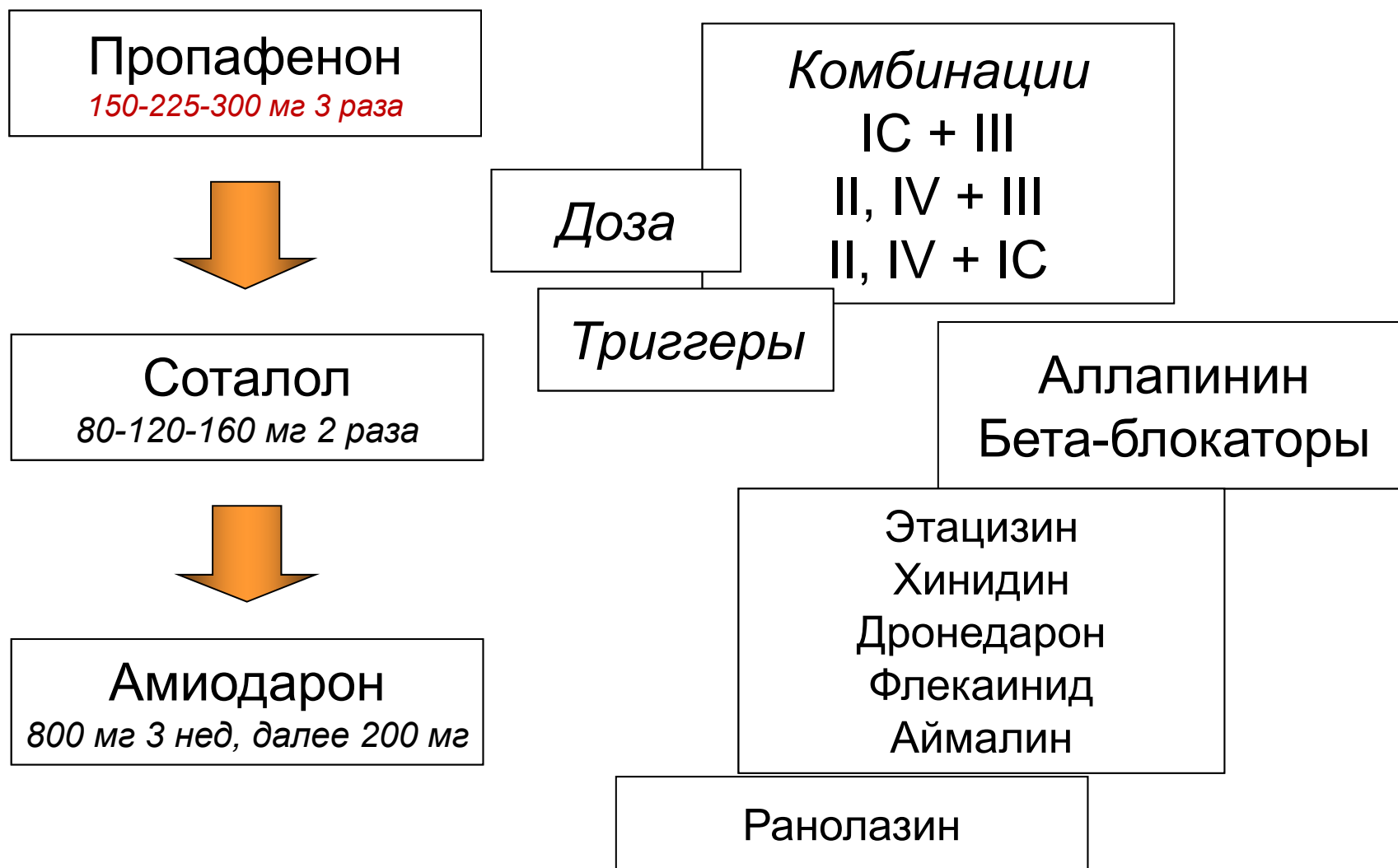
Внутривенно  
**Новокаинамид**  
**Пропафенон**  
**Амиодарон**  
или  
Контроль ЧСС

# Внутривенное введение пропафенона

- ❑ В ампуле 35 мг.
- ❑ 2 мг/кг (4 ампулы) за 10–20 мин.
- ❑ Эффект 30 мин–3 ч, 45–85%.
- ❑ Не показан при астме и выраженной ХОБЛ.



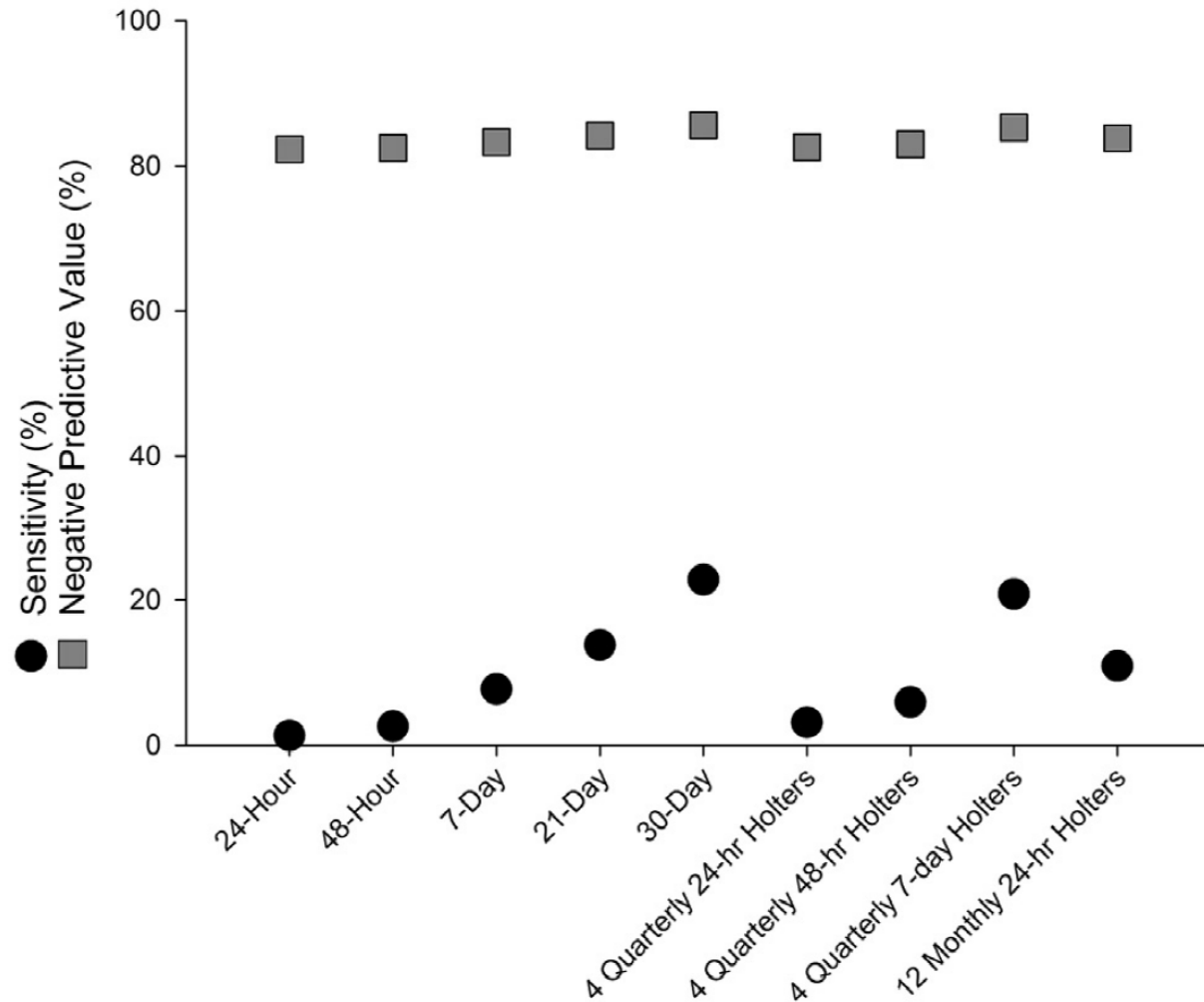
# Профилактика ФП



**В профилактике аритмий используется  
лишь малая часть возможностей**

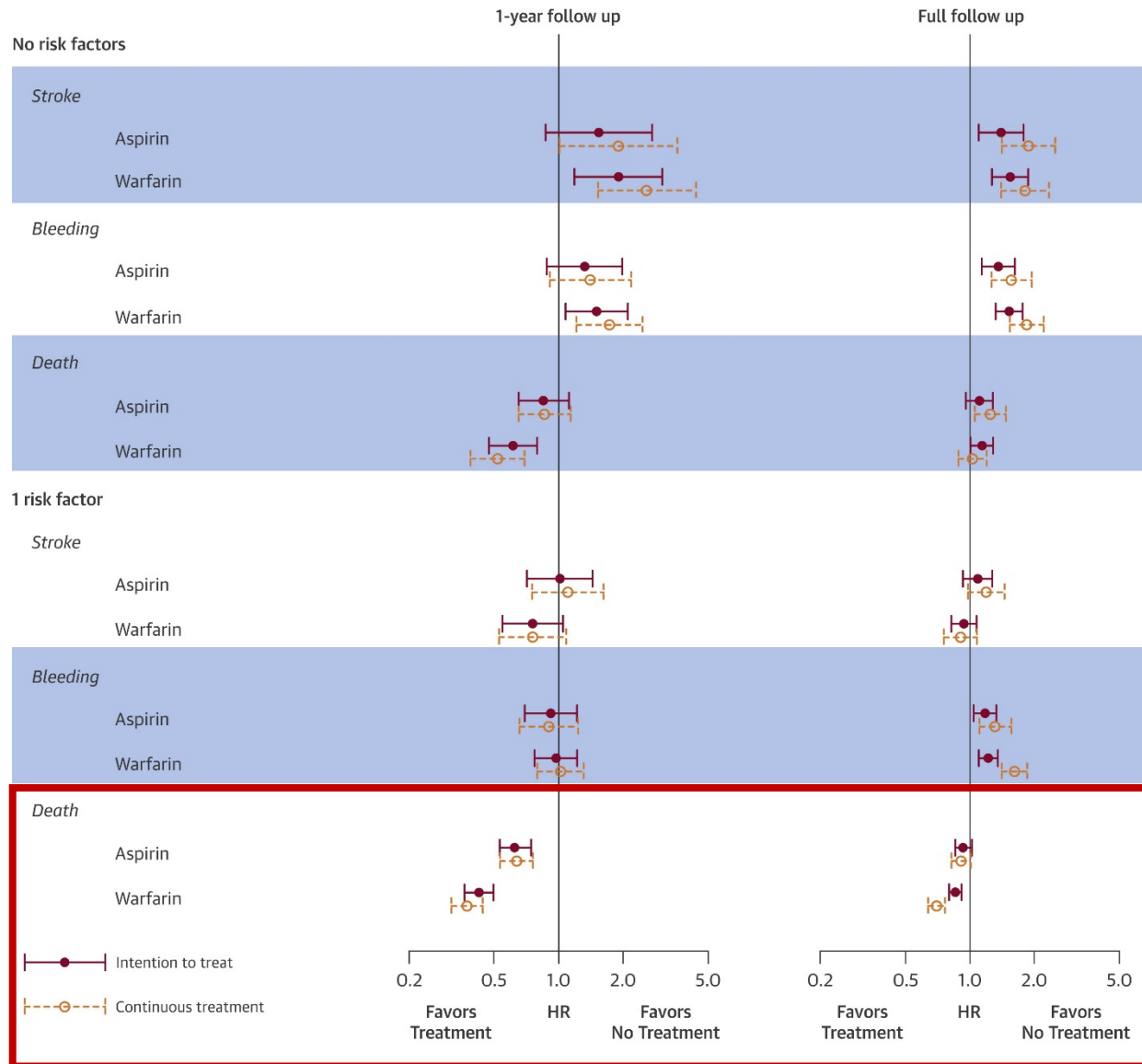
# Тромбоэмболии

# Методы мониторинга ЭКГ и криптогенный инсульт



**При криптогенном инсульте настойчиво ищем фибрилляцию предсердий**

# Проблема 1 фактора риска тромбоемболий



Когортное  
ретроспективное  
исследование

Lip GH, Skjøth F, Rasmussen L, Larsen T. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA2DS2-VASc Score. J Am Coll Cardiol. 2015;65(14):1385-1394.



# Выбор оральных антикоагулянтов в Дании



## Пациентка К.

- У пациентки 52 лет эпизоды малосимптомной ФП 2-3 раза в год до 30 мин-1 ч. Хорошо контролируемое АД 118-124/80-86 мм рт. ст. диротеном 5 мг 1 раз.
- Год назад желудочное кровотечение. По поводу болей в коленях и спине принимает периодически ибупрофен.
- Можно ли назначить антикоагулянты?

# ЖК кровотечения

## BLEEDING ENDPOINTS

Major bleeding

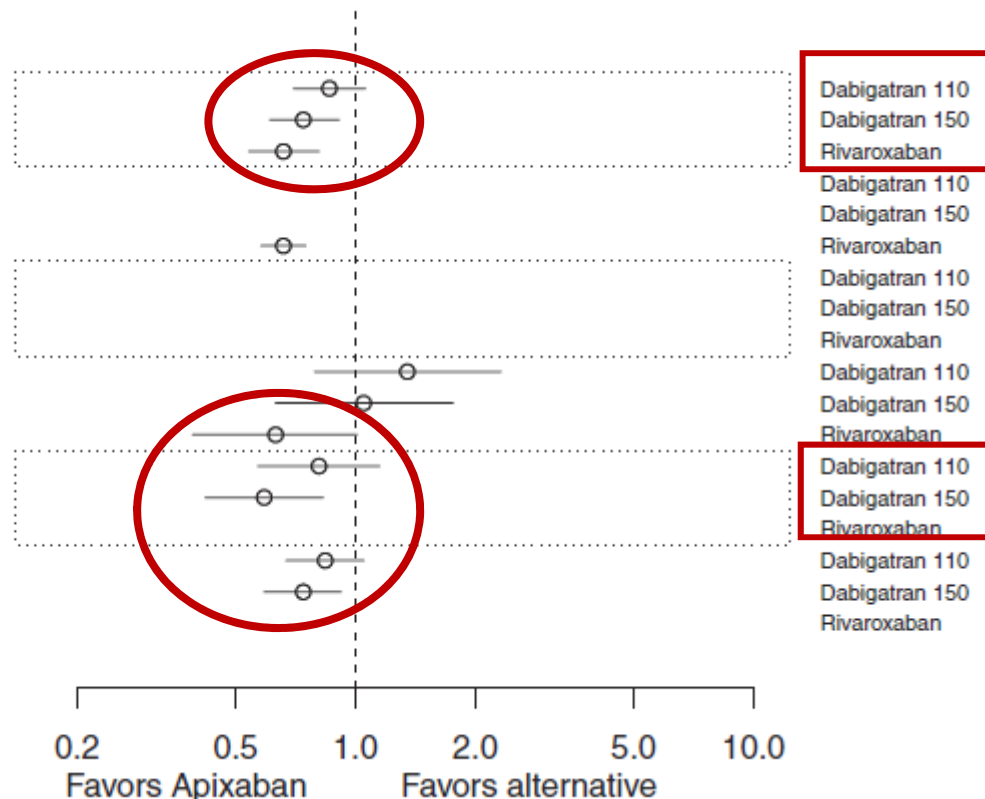
Major or CRNM bleeding

Life-threatening bleeding

Intracranial bleeding

Gastrointestinal bleeding

Extracranial or unclassified bleeding



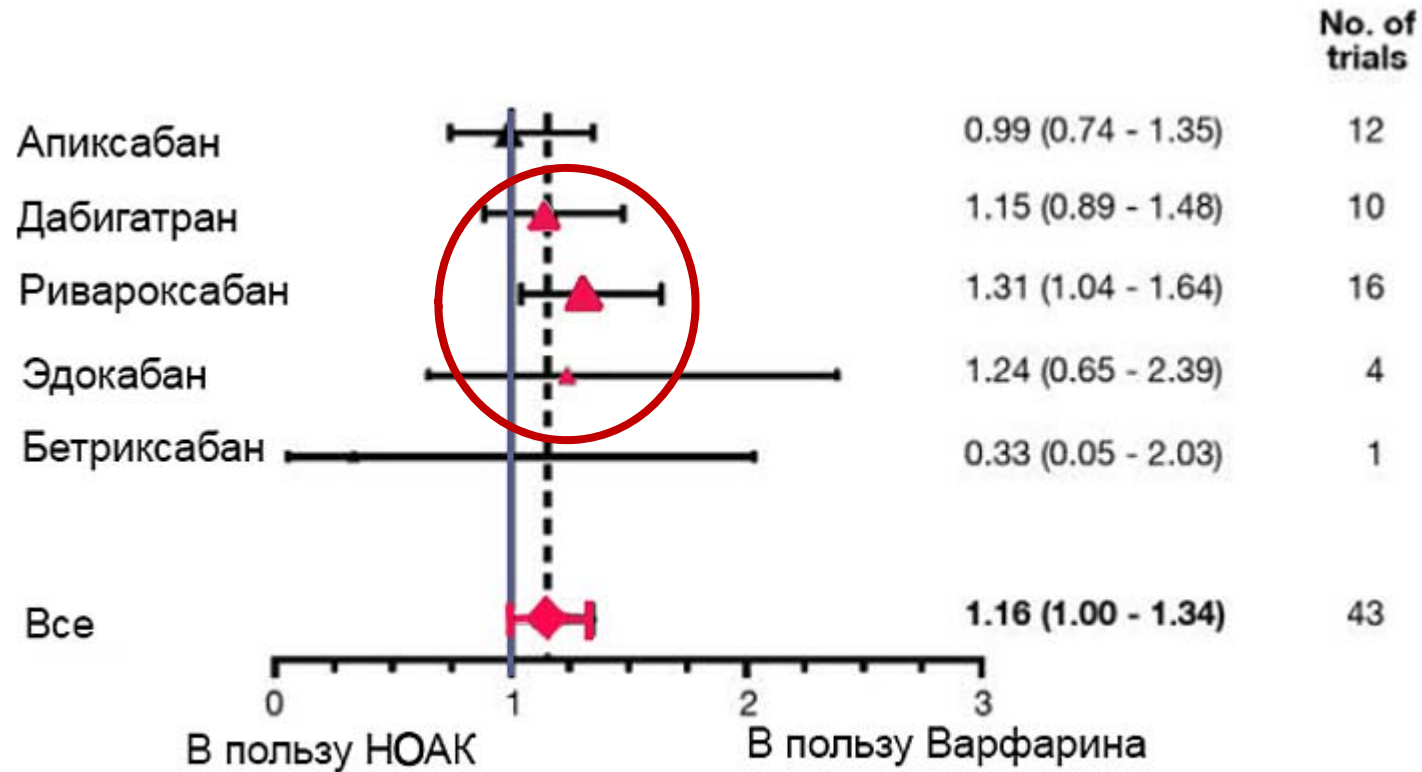
+ период полужизни 12 ч



University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences

Prof. Lip has served as a consultant for Bayer, Astellas, Merck, AstraZeneca, Sanofi, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Biotronik, Portola, and Boehringer-Ingelheim; and has been on the Speaker's Bureau for Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer-Ingelheim, and Sanofi-Aventis. Drs. Larsen and Rasmussen have served as speakers for BMS/Pfizer and Boehringer-Ingelheim. Dr. Skjøth has reported that he has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

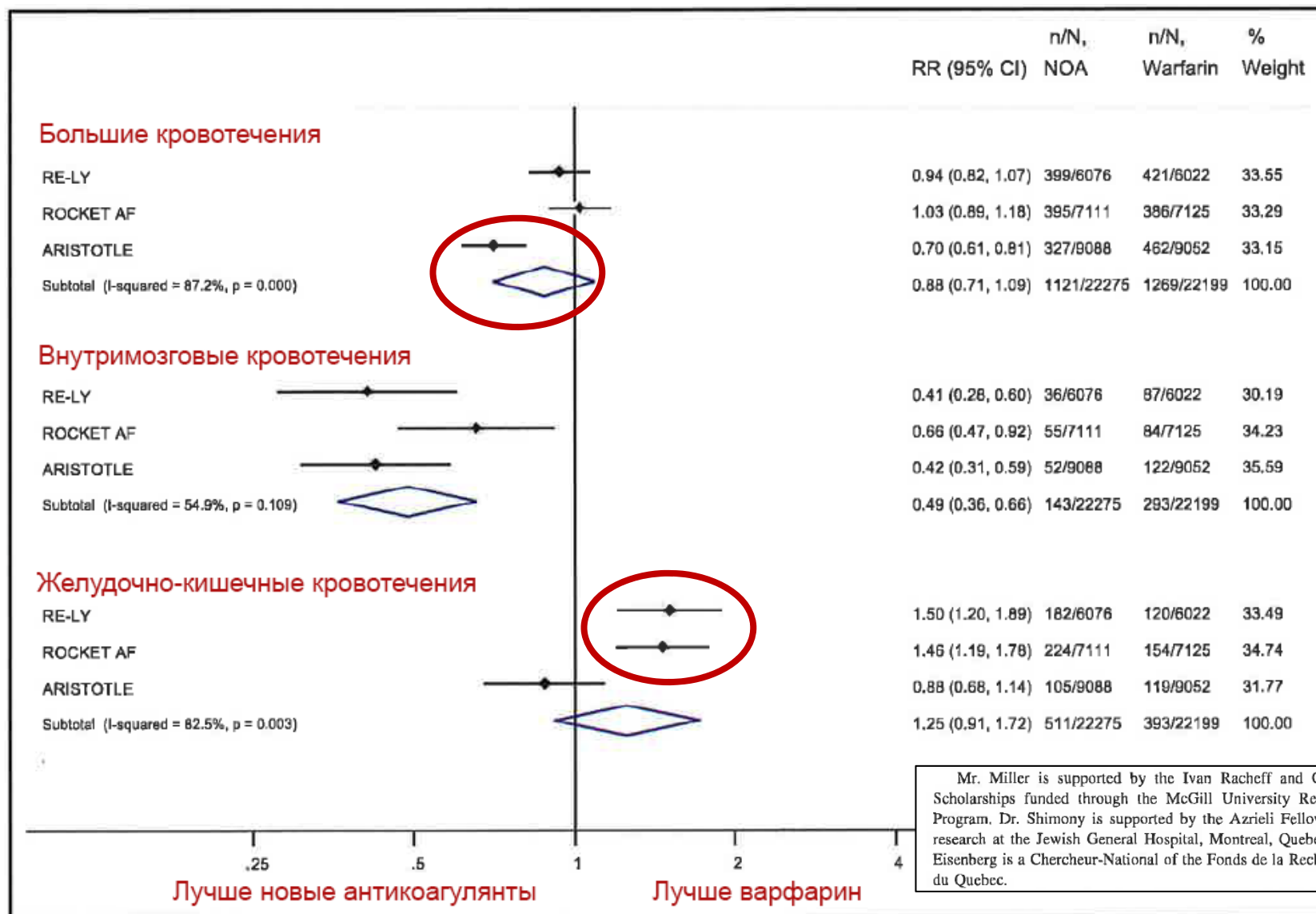
# ЖК кровотечения



$P$  for heterogeneity  $< .001$ ;  $I^2$  83.5%  
Random effects model 1.16 (1.00 - 1.34),  $P = .044$   
Fixed effects model 1.03 (0.98 - 1.07),  $P = .240$

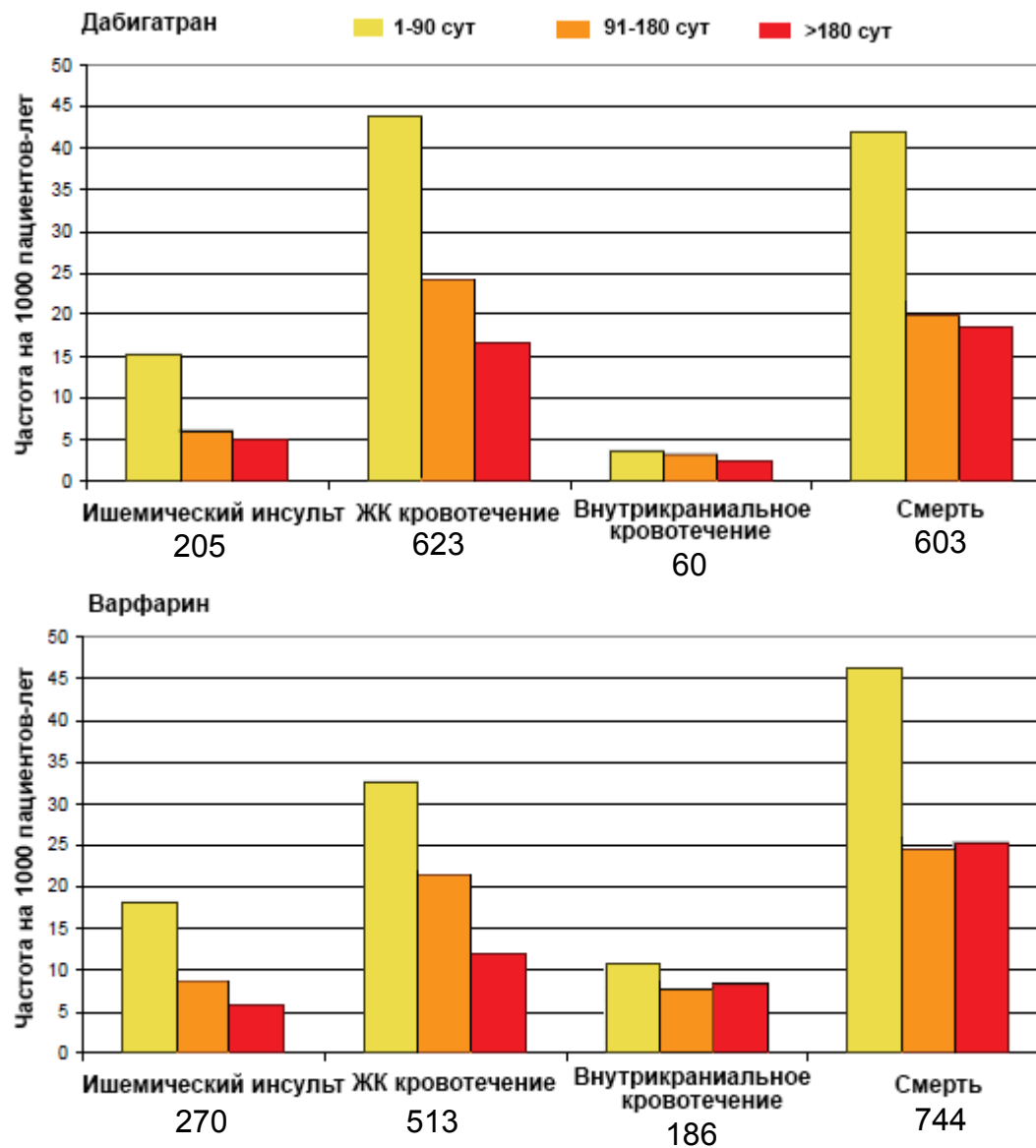
*Conflicts of interest* The authors disclose no conflicts.

# ЖК кровотечения



Mr. Miller is supported by the Ivan Racheff and Clarke McLeod Scholarships funded through the McGill University Research Bursary Program. Dr. Shimony is supported by the Azrieli Fellowship Fund for research at the Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada. Dr. Eisenberg is a Chercheur-National of the Fonds de la Recherche en Santé du Quebec.

# Дабигатран и варфарин у лиц >65 лет



# Почечная дисфункция

**Table 5** Main PK characteristics for oral anticoagulants and dosing recommendations, according to regulatory approvals (modified from refs<sup>79,80</sup>)

	Warfarin	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose		80%	27%	50%	35%
Bioavailability	95–100%	3–7%	50%	62%	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose		4%	14%	37%	33%
Approved for CrCl		≥30 mL/min	≥15 mL/min	≥15 mL/min	≥15 mL/min
Dosing recommendation	CrCl ≥30 mL/min: no adjustment	CrCl ≥50 mL/min: no adjustment (i.e. 150 mg b.i.d.)	Serum creatinine ≥1.5 mg/dL: no adjustment (i.e. 5 mg b.i.d.)	60 mg daily for CrCl 50–95 mL/min, 30 mg daily for CrCl 15–50 mL/min, weight ≤60 kg; not recommended for CrCl >95 mL/min	CrCl ≥50 mL/min: no adjustment (i.e. 20 mg qd)
Dosing if CKD	When CrCl <30 mL/min: use lower doses and monitor closely	When CrCl 30–49 mL/min, 150 mg b.i.d. is possible (SmPC) but 110 mg b.i.d. is recommended if high risk of bleeding <sup>79</sup>	CrCl 15–29 mL/min: 2.5 mg b.i.d. Serum creatinine ≥1.5 mg/dL in combination with age of ≥80 years or weight ≤60 kg. (SmPC) or with other factors that increase bleeding risk (e.g. diltiazem): 2.5 mg b.i.d.	60 mg daily for CrCl 50–95 mL/min, 30 mg daily for CrCl 15–50 mL/min, weight ≤60 kg; not recommended for CrCl >95 mL/min	15 mg q.d. when CrCl 15–49 mL/min
Not recommended if		CrCl <30 mL/min	CrCl <15 mL/min	If CrCl >95 mL/min or <15 mL/min	CrCl <15 mL/min

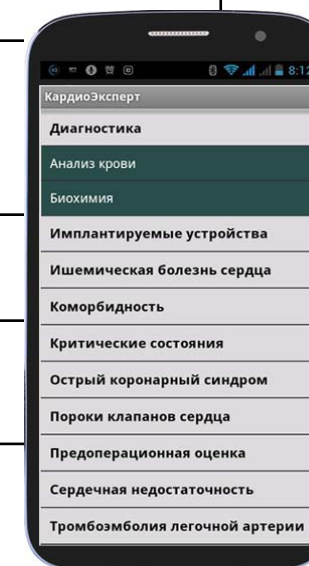


Europace (2015) 17, 1169–1196  
doi:10.1093/europace/euv202

EHRA POSITION PAPER

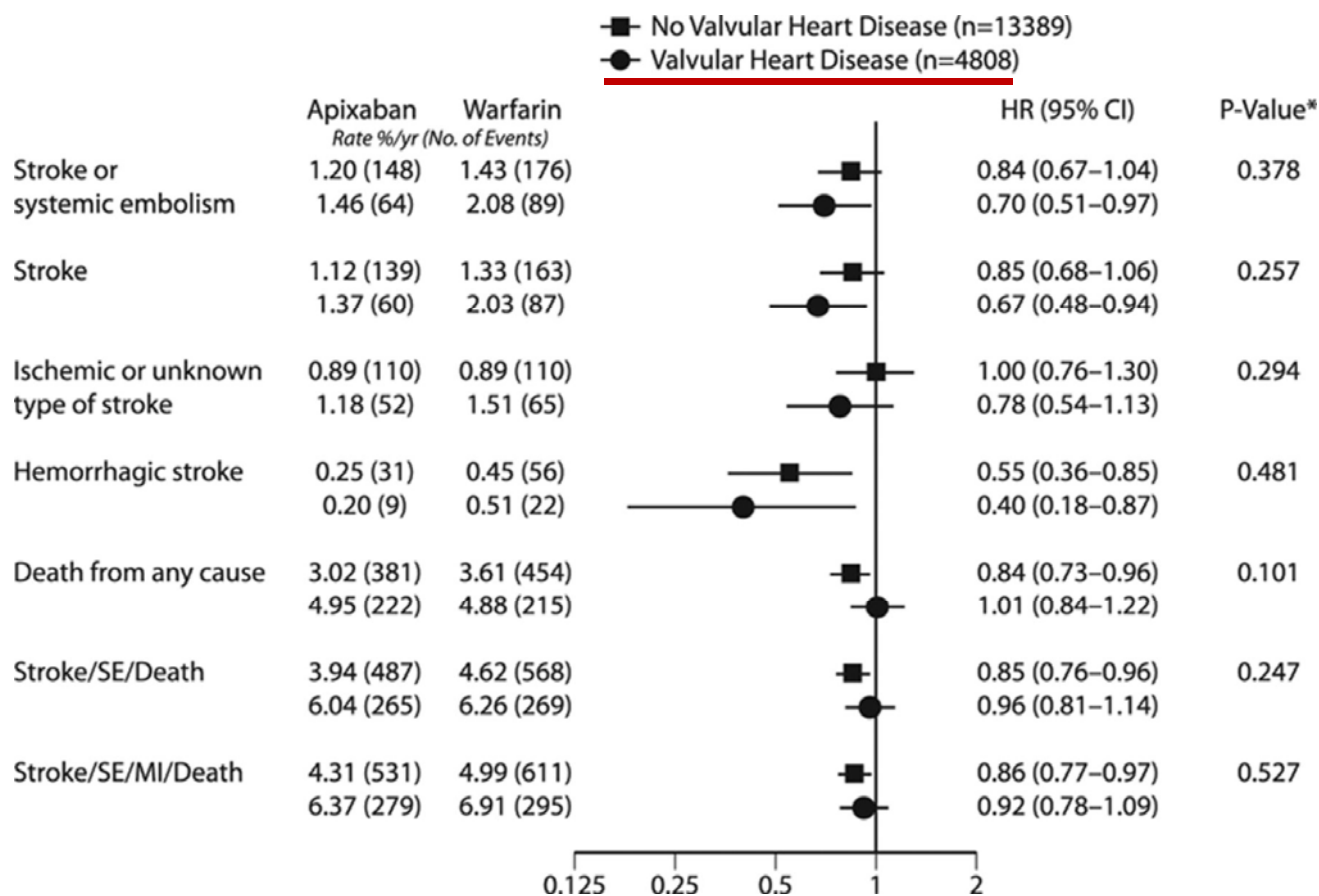
**Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society**

Стадия	СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Антикоагулянты
<b>1</b>	<b>≥ 90</b>	Любые
<b>2</b>	<b>60 – 89</b>	Любые
<b>3а</b>	<b>45 – 59</b>	Любые Ривароксабан 15 мг (30-49 мл/мин)
<b>3б</b>	<b>30 – 44</b>	Варфарин Апиксабан 5 мг 2 раза Дабигатран 110 мг 2 раза Ривароксабан 15 мг
<b>4</b>	<b>15 – 29</b>	Варфарин <i>Апиксабан 2.5 мг 2 раза</i> <i>Ривароксабан 15 мг</i>
<b>5</b>	<b>&lt;15</b>	Варфарин
<b>5д</b>	<b>Диализ</b>	Польза неочевидна





# Апиксабан и клапанная ФП

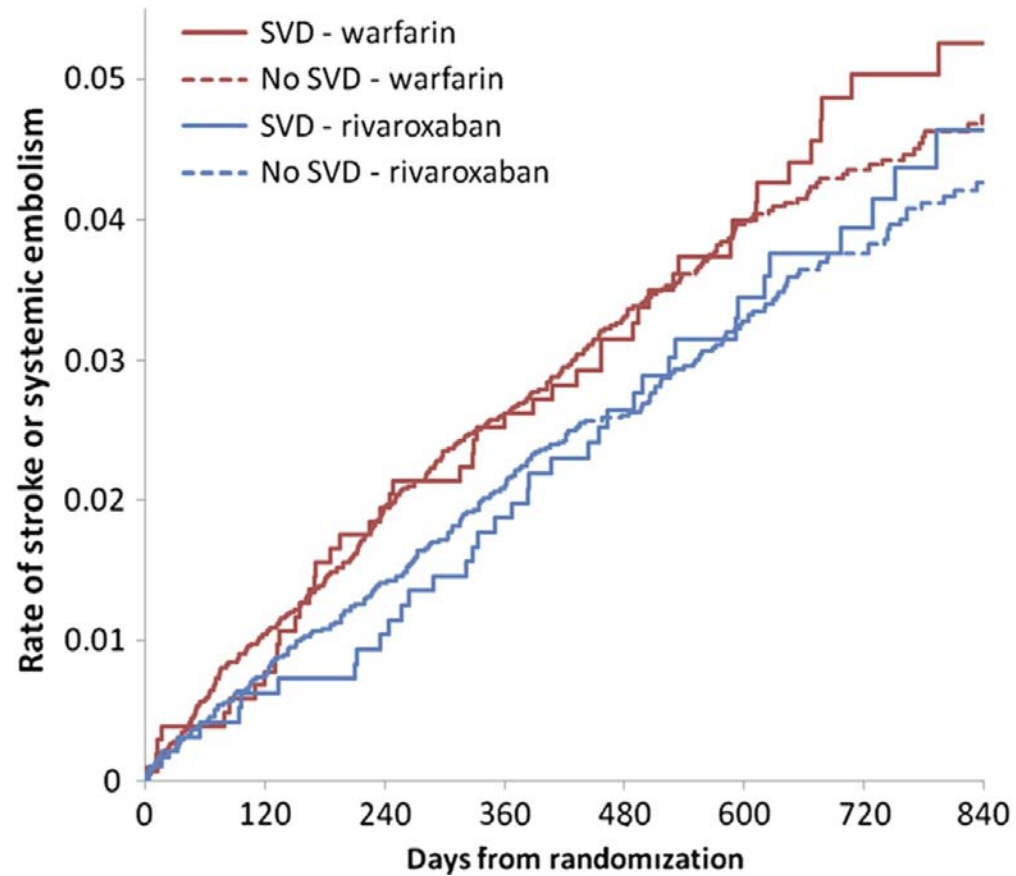


Митральная регургитация (3526), митральный стеноз (131), аортальная регургитация (887), аортальный стеноз (384), трикуспидальная регургитация (2124), хирургия клапанов (251).

Avezum A, et al. Apixaban Compared with Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2015.

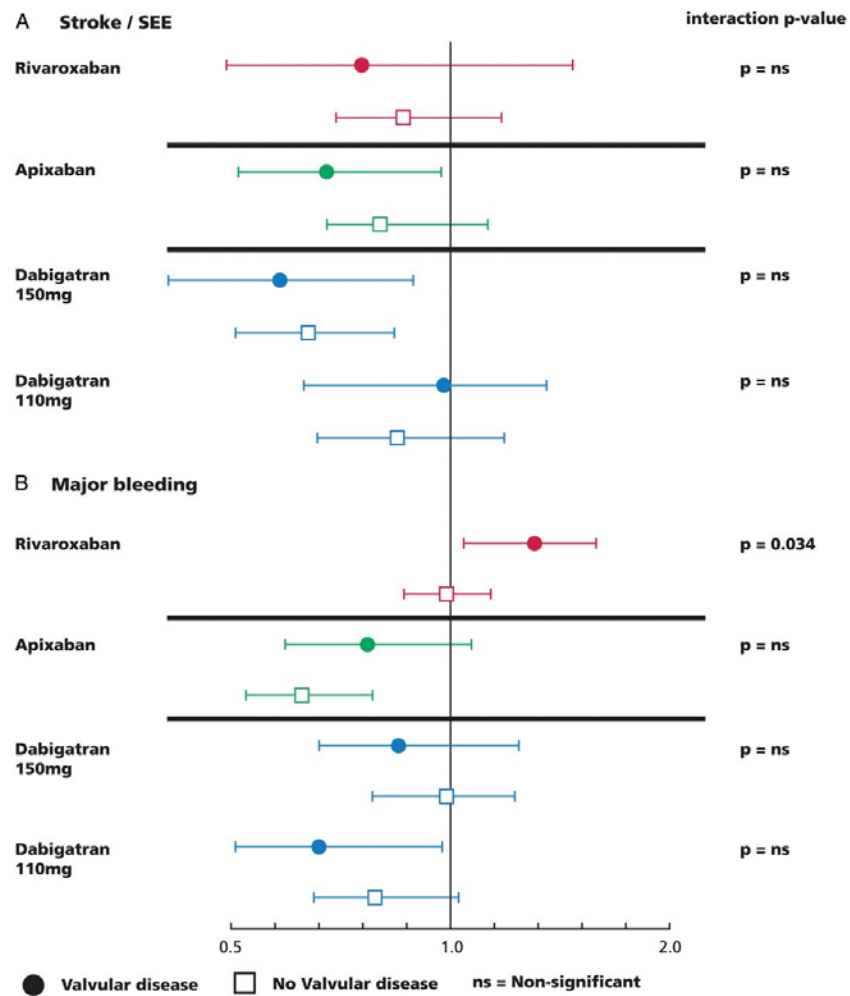
Avezum A, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the ARISTOTLE study. *European Heart Journal* 2014;34.

# Ривароксабан и клапанная ФП



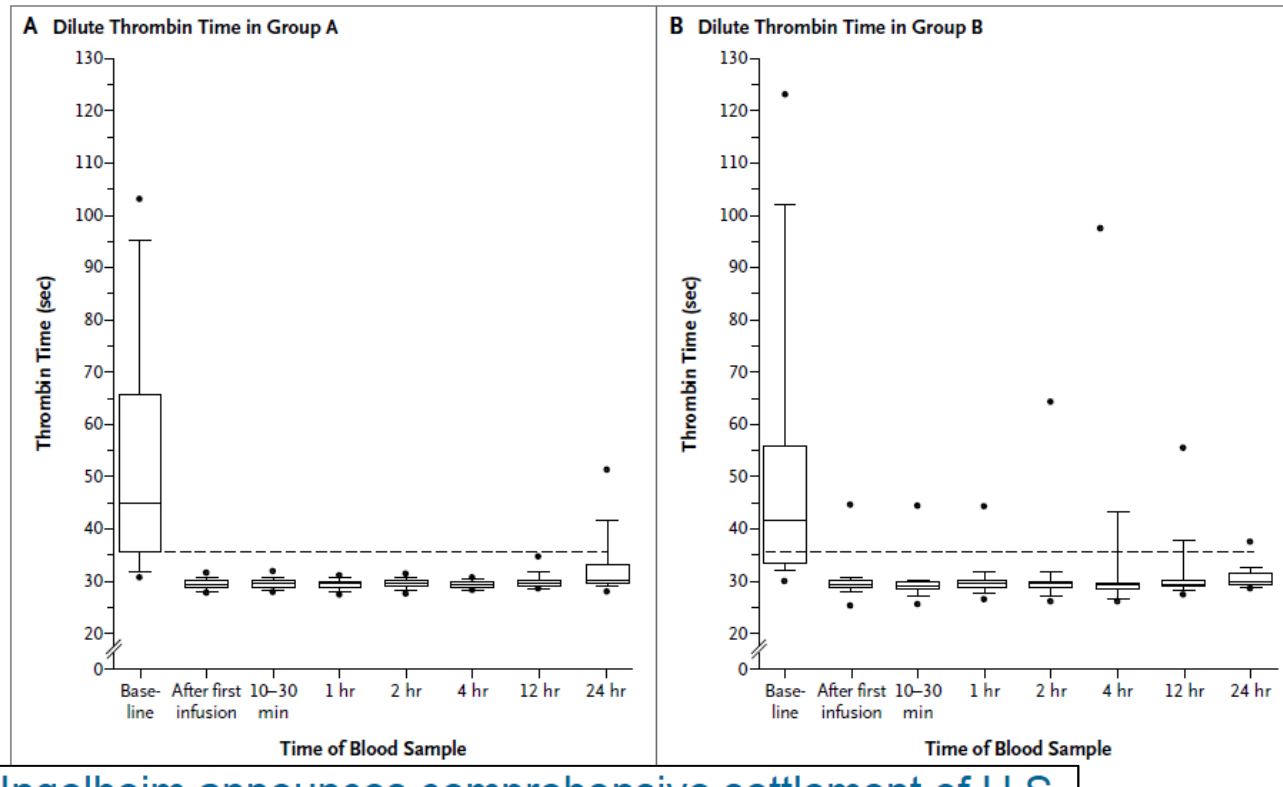
Митральная регургитация (1756), аортальная регургитация (486 ),  
аортальный стеноз (215).

# Новые антикоагулянты и клапанная ФП



14% ROCKET, 26% ARISTOTLE, 22% RE-LY

# Идаруцизумаб - антидот дабигатрана



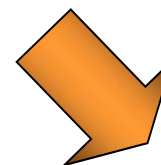
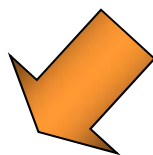
## Boehringer Ingelheim announces comprehensive settlement of U.S. Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilate mesylate) litigation

Ridgefield, CT, May 28, 2014 – Boehringer Ingelheim (BI) announced today that it has reached a comprehensive settlement of state and federal cases in the U.S. litigation regarding Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilate mesylate) in the amount of \$650 million.



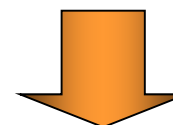
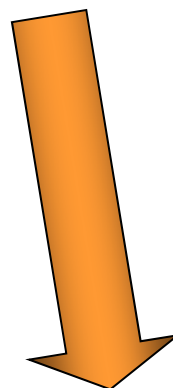
# Выбор оральных антикоагулянтов

**Высокий риск  
тромбоэмболий**



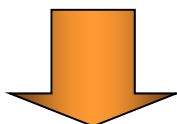
Искусственные клапаны  
Митральный стеноз  
Тяжелая ХБП 4-5 стадий  
Беременность II-III триместр  
Наследственные тромбофилии  
Лактация  
Низкий доход  
Контроль антикоагуляции

Риск кровотечений (ЖК)  
ХБП 3б-4 стадий



**Ривароксабан**  
**Дабигатран**  
(идаруцизимаб)

**Апиксабан**



**Варфарин**

андексанет альфа

У витамин К-независимых антикоагулянтов  
нет надежного быстрого теста антикоагуляции

# Антикоагулянты при катетерной абляции

- Варфарин или НОАК за 3 нед или ЧпЭхо перед процедурой.
- ЧпЭхо может быть полезна перед процедурой при CHA2DS2-VASc  $\geq 2$ .
- После абляции АК принимают в течение 1-3 мес.



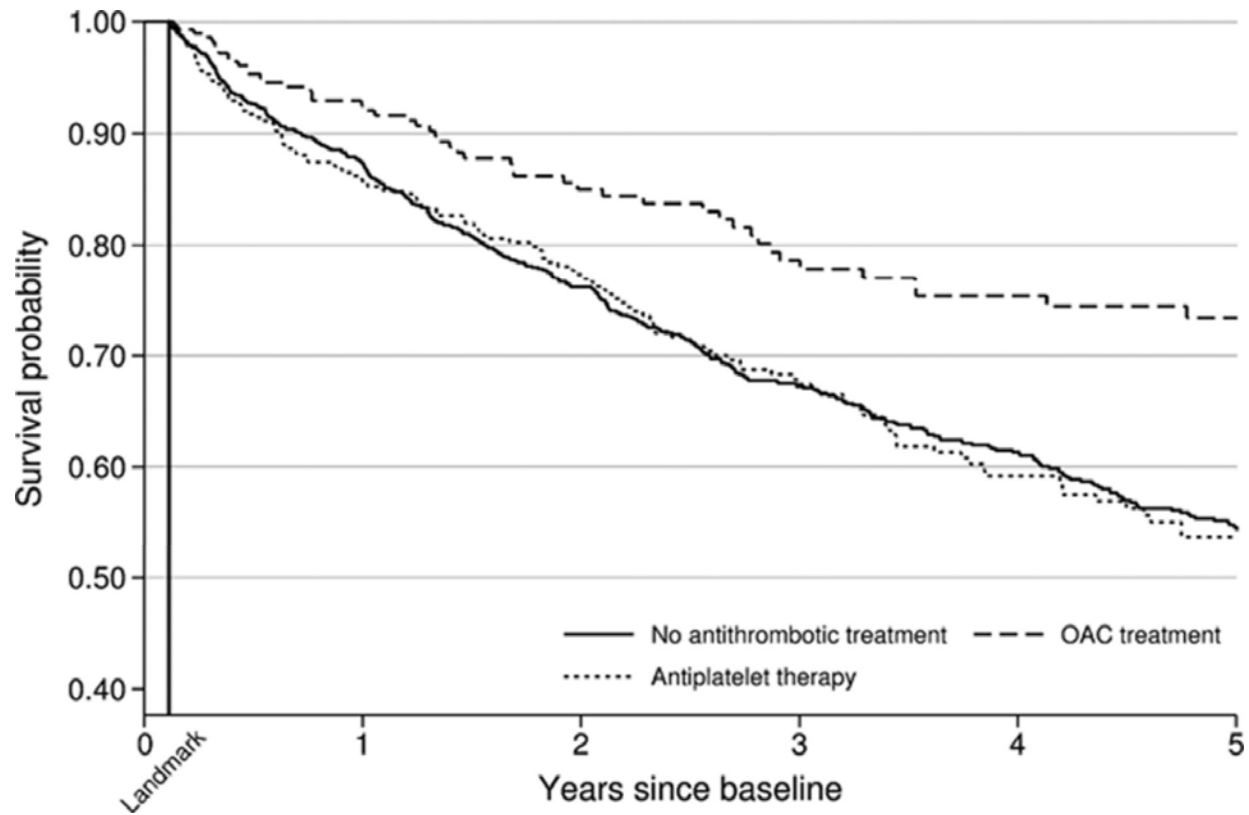
Europace (2015) 17, 1197–1214  
doi:10.1093/europace/euv190

**EHRA POSITION PAPER**

---

**Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)**

# Лечение после внутримозговой геморрагии



Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015;132:517

## Пациент Е.

- ❑ Пациент Е., 69 лет, гипертензия, ожирение, геморрой с кровоточивостью, генерализованная тревога.
- ❑ Принимал дибигатран 150 мг 2 раза, 31.03.2014 потерял сознание на 2 мин., открытая травма головы, субарахноидальное кровоизлияние.
- ❑ Диагностирована транзиторная ишемическая атака.
- ❑ Рекомендован апиксабан 5 мг 2 раза, радикальное лечение геморроя.



# Плановые операции с отменой варфарина без гепаринового мостика

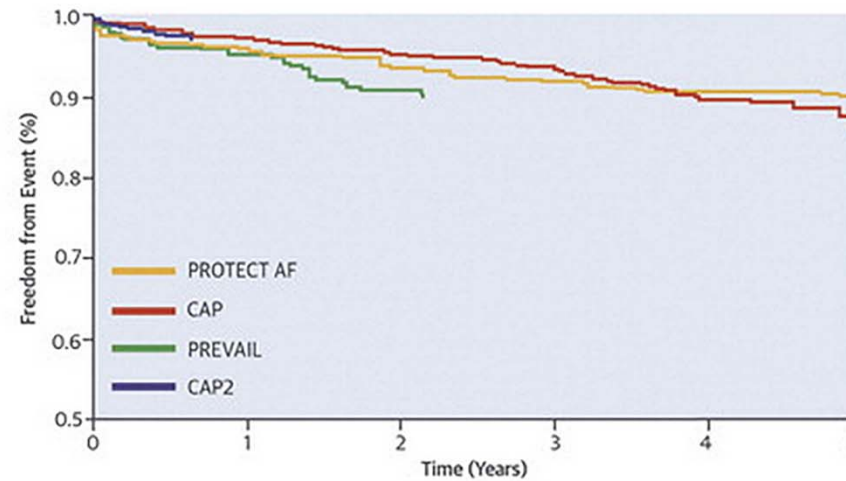
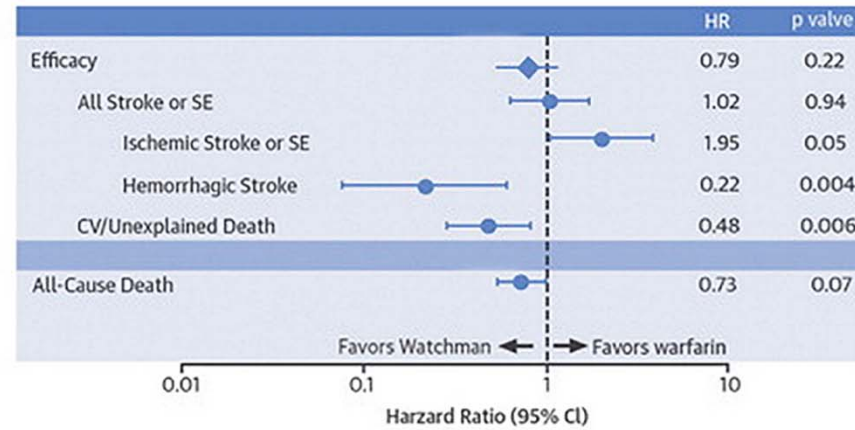
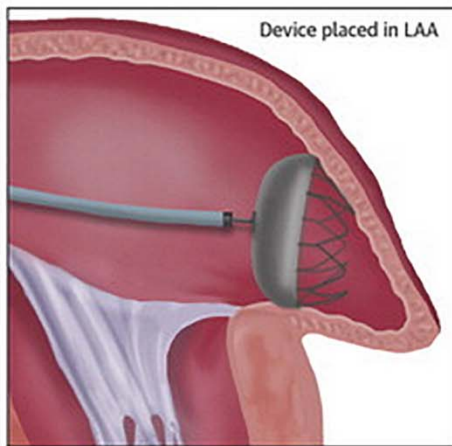
**Table 3. Study Outcomes.**

Outcome	No Bridging (N=918) <i>number of patients (percent)</i>	Bridging (N=895) <i>number of patients (percent)</i>	P Value
<b>Primary</b>			
Arterial thromboembolism	4 (0.4)	3 (0.3)	0.01*, 0.73†
Stroke	2 (0.2)	3 (0.3)	
Transient ischemic attack	2 (0.2)	0	
Systemic embolism	0	0	
Major bleeding	12 (1.3)	29 (3.2)	0.005†
<b>Secondary</b>			
Death	5 (0.5)	4 (0.4)	0.88†
Myocardial infarction	7 (0.8)	14 (1.6)	0.10†
Deep-vein thrombosis	0	1 (0.1)	0.25†
Pulmonary embolism	0	1 (0.1)	0.25†
Minor bleeding	110 (12.0)	187 (20.9)	<0.001†

\* P value for noninferiority.

† P value for superiority.

# Окклюдеры левого предсидия

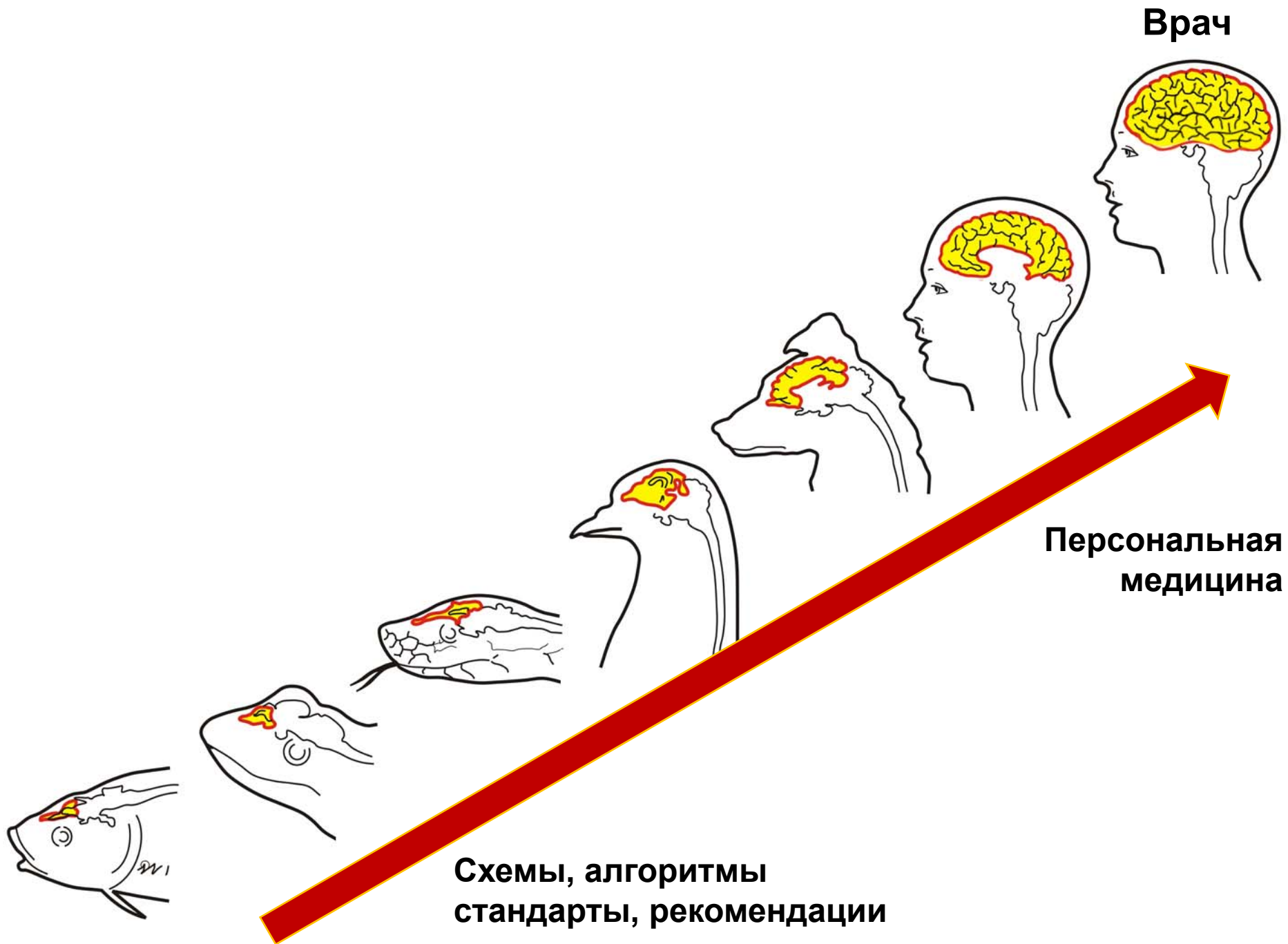


PROTECT AF	463	382	360	337	321	235
CAP	566	503	468	435	293	59
PREVAIL	269	234	182	37	0	
CAP2	579	116	0			

Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(24):2614-2623.

## Антикоагулянты после ОКС

Лечение ИМ	Риск кровотечений	2 дезагреганта + антикоагулянт	1 дезагрегант + антикоагулянт	Антикоагулянт
<b>ЧКВ</b>	Невысокий (HASBLED <3)	До 6 мес	6–12 мес	Постоянно после 1 года
	Высокий (HASBLED ≥3)	До 1 мес	1–12 мес	Постоянно после 1 года
<b>Медикаменты</b>	Любой	–	До 12 мес	Постоянно после 1 года



**Врач**

**Персональная  
медицина**

**Схемы, алгоритмы  
стандарты, рекомендации**