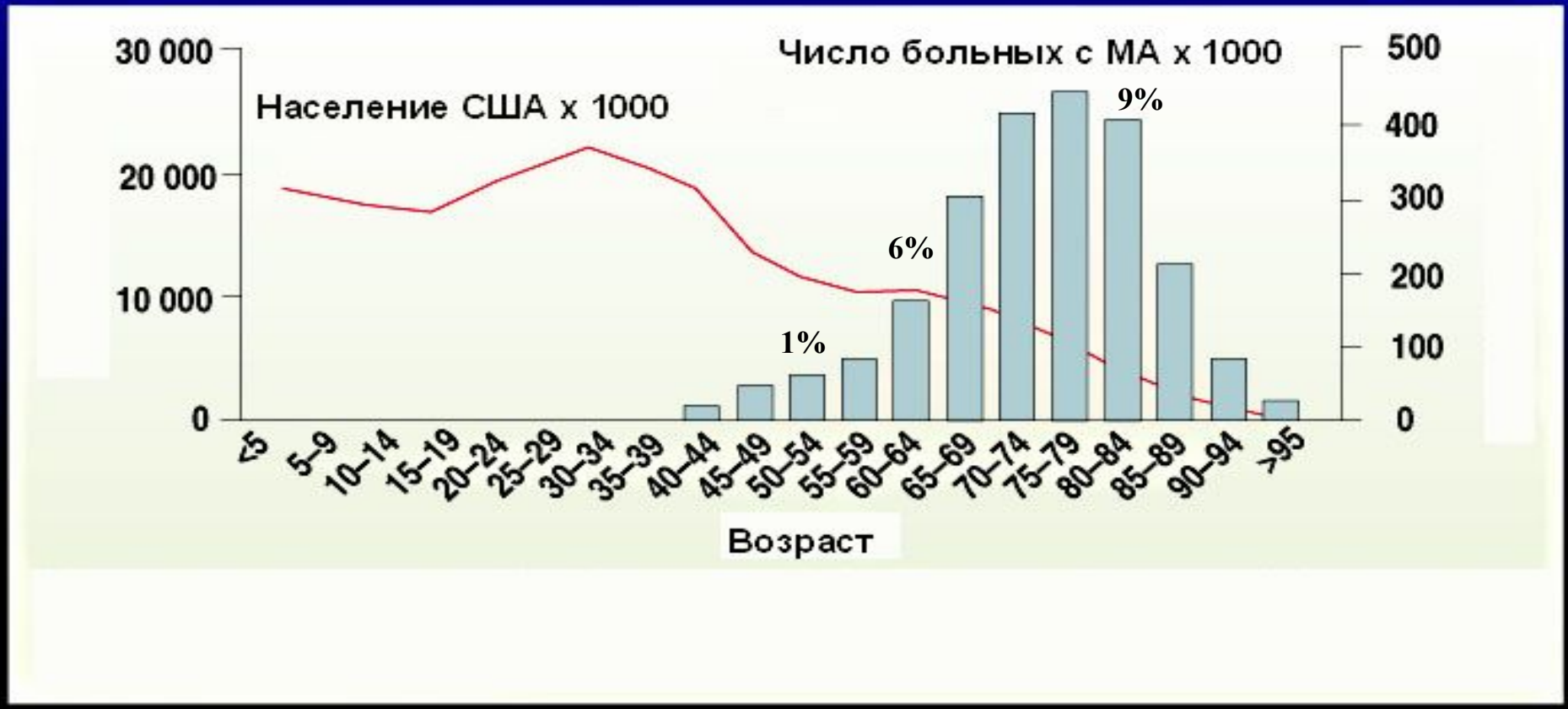
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ)

Профессор В. А. Сулимов

Заведующий кафедрой факультетской терапии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ



Feinberg WM et al; Arch Intern Med 1995; 155: 469-73

Распространенность фибрилляции предсердий в будущем. Исследование ATRIA

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

Go AS, et al. *JAMA*. 2001; 285:2370-2375.

БЕССИМПТОМНАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

- Более, чем у 1/3 больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (38%) эпизоды аритмии протекают бессимптомно и длятся более 48 часов.
- У 16% больных, у которых формально в течение 3 месяцев было документировано сохранение синусового ритма, возникают бессимптомные эпизоды фибрилляции предсердий, длящиеся более 48 часов

Israel CW et al. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:47-52.

КЛАССИФИКАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

КЛАССИФИКАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ФОРМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

- способность к самопроизвольному прекращению
- продолжительность аритмии от нескольких минут до 7 суток
- если пароксизмальная форма фибрилляции предсердий длится не более 48 часов, перед восстановлением синусового ритма антикоагулянтная подготовка не требуется, однако целесообразно в/в введение нефракционированного (не более 4.000 ед.) или низкомолекулярного гепарина.
- если пароксизмальная форма фибрилляции предсердий длится более 48 часов, перед восстановлением синусового ритма необходима полноценная антикоагулянтная подготовка
- стратегическая цель – профилактика рецидивов аритмии (антиаритмические препараты или катетерная абляция)

КЛАССИФИКАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

УСТОЙЧИВАЯ (PERSISTENT) ФОРМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

- неспособность к самопроизвольному прекращению
- продолжительность аритмии более 7 дней (вплоть до года и более)
- необходима 3-х недельная подготовка до и 4-х недельная антикоагулянтная терапия после кардиоверсии
- стратегические цели:

  – восстановление синусового ритма с последующей профилактикой рецидивов аритмии (медикаментозная терапия или катетерная абляция)

  - сохранение фибрилляции предсердий с контролем частоты сокращений желудочков и постоянной антикоагулянтной либо антиагрегантной терапией

КЛАССИФИКАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ПОСТОЯННАЯ ФОРМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

- фибрилляция предсердий не поддается устранению медикаментозной или электрической кардиоверсией (либо такие попытки не предпринимались)
- стратегическая цель - контроль частоты ритма желудочков сердца в сочетании с постоянной антикоагулянтной или антиагрегантной терапией

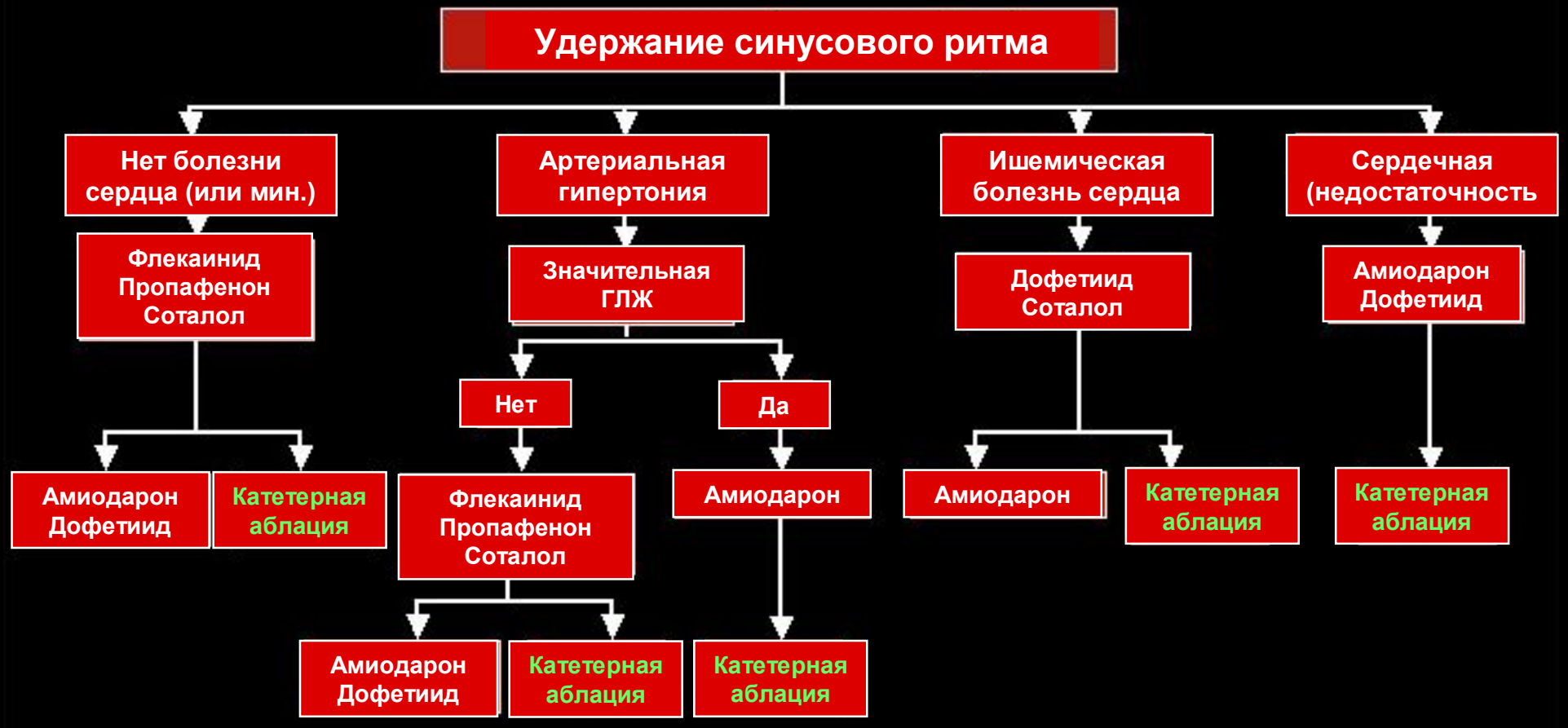
ПРЕПАРАТЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КАРДИОВЕРСИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Препарат	Путь введения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Внутрь	I	A
Флекаинид	Внутрь и в/в	I	A
Ибутилид	В/в	I	A
Пропафенон	Внутрь и в/в	I	A
Амиодарон	В/в	I	A
Препараты с низкой эффективностью или недостаточно изученные			
Прокаинамид	В/в	II b	C
Хинидин	Внутрь	II b	B
Препараты, которые не следует применять			
Дигоксин	Внутрь и в/в	III	A
Соталол	Внутрь и в/в	III	A

ПРЕПАРАТЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КАРДИОВЕРСИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Препарат	Путь введения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Внутрь	I	A
Амиодарон	Внутрь и в/в	II a	A
Ибутилид	В/в	II a	A
Препараты с низкой эффективностью или недостаточно изученные			
Пропафенон	Внутрь и в/в	II b	B
Прокаинамид	В/в	II b	C
Флекаинид	Внутрь и в/в	II b	B
Хинидин	Внутрь	II b	B
Препараты, которые не следует применять			
Дигоксин	Внутрь и в/в	III	C
Соталол	Внутрь и в/в	III	A

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ УДЕРЖАНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА



КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ СОКРАЩЕНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ВЫБОРЕ ТАКТИКИ СОХРАНЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель – замедлить скорость проведения возбуждения по АВ соединению за счет увеличения величины его эффективного рефрактерного периода

- В покое оптимальное значение ЧСС ≤ 80 ударов в 1 минуту
- При нагрузке оптимальное значение ЧСС ≤ 120 ударов в 1 минуту

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Дигоксин
- ß – блокаторы
- Блокаторы Ca^{2+} каналов
- Дигоксин + ß – блокаторы
- Дигоксин + блокаторы Ca^{2+} каналов

СРАВНЕНИЕ ДВУХ СТРАТЕГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КОНТРОЛЬ РИТМА И КОНТРОЛЬ ЧСС

PIAF (2000 г.)

Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation

AFFIRM (2002 г.)

Atrial Fibrillation Follow-Up in Rhythm Management

RACE (2002 г.)

Rate Control versus Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation

STAF (2003)

Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation

HOT CAFÉ (2004)

How to Treat Chronic Atrial Fibrillation

AFFIRM, 2002 г.

The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

Цель исследования – сравнение 2-х стратегий в лечении больных с *различными формами фибрилляцией предсердий старше 65 лет или имеющих факторы риска инсульта либо сердечной смерти*: контроль синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов и контроль частоты сокращений желудочков

4060 больных с различными формами фибрилляции предсердий:
35% больных – первый эпизод фибрилляции предсердий,
69% больных – длительность фибрилляции предсердий > 48 часов

КОНТРОЛЬ СИНУСОВОГО РИТМА
N = 2033 больных
Амиодарон 62,8%
Соталол 41,1%
Пропафенон 14,5%
Хинидин 7,4%

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ СОКРАЩЕНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ
N = 2027 больных
Дигоксин 54,5%
Бета-блокаторы 49,6%
Дилтиазем 30,0%
Верапамил 10,0%

Все больных получали постоянную антикоагулянтную терапию варфарином при целевом значении МНО = 2,0 – 3,0

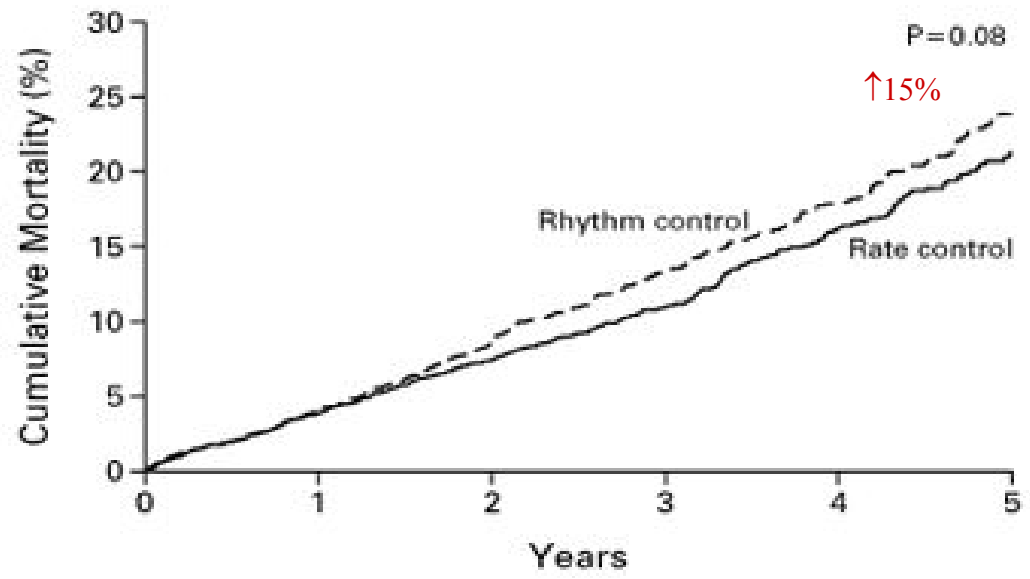
AFFIRM, 2002 г.

The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

Средняя длительность период наблюдения = 3,5 года

Первичная конечная точка – общая смертность

Вторичная комбинированная конечная точка – смерть + инвалидизирующий инсульт + инвалидизирующая дисциркуляторная энцефалопатия + большие кровотечения + остановка кровообращения



No. of Deaths			number (percent)			
Rhythm control	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Rate control	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

AFFIRM, 2002 г.

The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

ВЫВОДЫ

- У больных с фибрилляцией предсердий старше 65 лет или имеющих факторы риска инсульта стратегия контроля синусового ритма не имеет существенных преимуществ перед стратегией контроля частоты желудочковых сокращений при условии постоянной адекватной антикоагулянтной терапии.
- У больных с восстановленным и сохраняющемся синусовым ритмом на фоне антиаритмической терапии, имеющим факторы риска развития ишемического инсульта, целесообразна постоянная адекватная антикоагулянтная терапия.

Выбор тактики лечения рецидивирующей пароксизмальной фибрилляции предсердий

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ФП

Редкая, бессимптомная или малосимптомная ФП

Профилактика ФП с помощью ААП не нужна. Купирование ФП по показаниям

Антикоагуляция и контроль ЧСС по показаниям

Частые приступы ФП с выраженными симптомами

Показана профилактическая антиаритмическая терапия

Абляция при неэффективности 2-х и более ААП

Антикоагуляция и контроль ЧСС по показаниям

ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

КОНТРОЛЬ ЧСС

- Возраст старше 65 лет
- Наличие ИБС
- Отсутствие признаков хронической сердечной недостаточности
- Отсутствие клинических оснований для восстановления синусового ритма (ЛП>5,5 см, выраженные структурные изменения сердца, длительность ФП>1 года, и др.)
- Противопоказания к назначению антиаритмических препаратов

КОНТРОЛЬ РИТМА

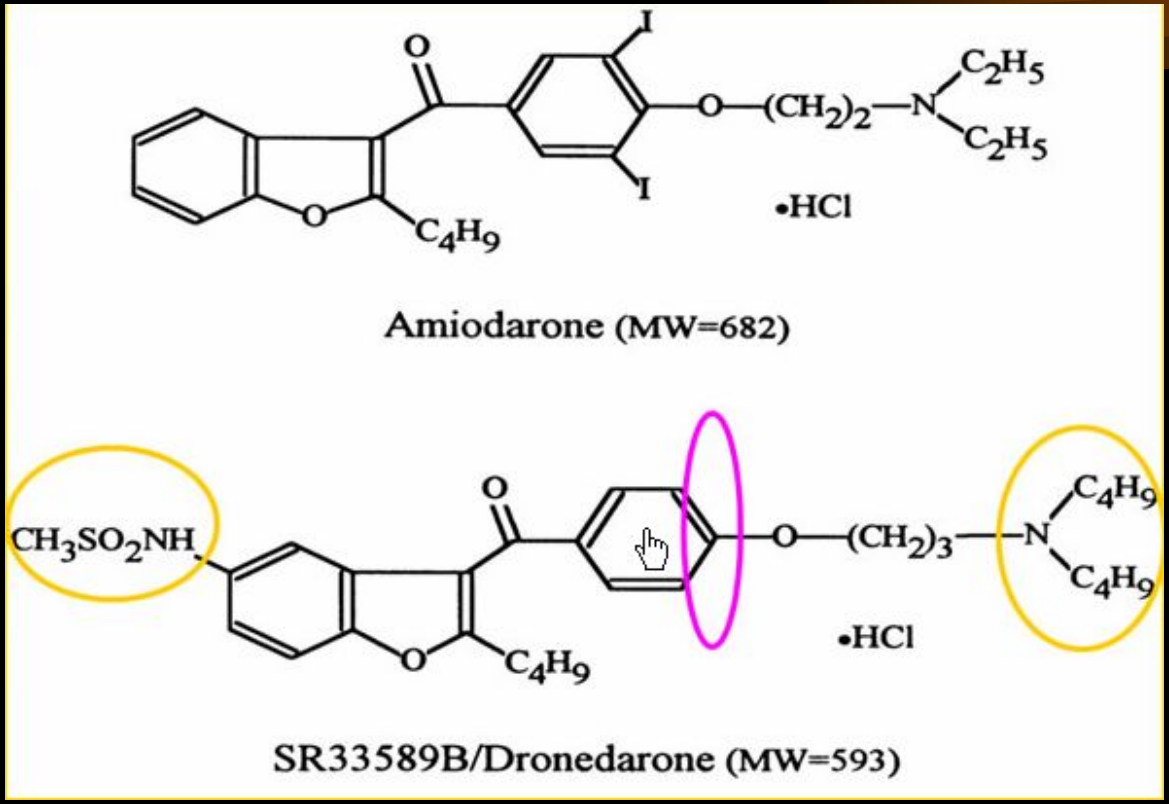
- Молодой возраст
- Выраженная клиническая симптоматика
- Первая попытка устранения персистирующей ФП
- Наличие признаков хронической сердечной недостаточности

НОВЫЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, НАХОДЯЩИЕСЯ НА СТАДИИ ИЗУЧЕНИЯ

- SSR149744C (производное амиодарона и дронедарона)
- RSD-1235 (селективный ингибитор предсердных К токов I_{Kur}, I_{to}, I_{Na}, I_{KACH}
- AVE0118 (селективный ингибитор предсердных К токов I_{Kur}, I_{to}, I_{KACH}
- AVE1231 (I_{Kur}; +)
- AZD7009 (I_{Kr};I_{Kur};I_{Na})
- C9356 (I_{Kur}; +)
- NIP142 (I_{Kur}; I_{KACH})
- MPS (I_{Kur})
- JTV-519 (I_{KACH}, I_{Kr})
- S1185, S0100176, S9947, S20951 (I_{Kur};)
- Азимилид (I_{Kr}, I_{Ks})
- ATI-2042 (I_{Kr}; I_{Ks}; B_1; I_{Ca}; I_{to}; I_{Na})
- Пибосерод (блокатор рецепторов 5-HT4)
- Тедисамил в/в (I_{Kr}, I_{to}, I_{KATP}, I_{na}, I_{Kur})
- ZP-123 (GAP486) – улучшает проведение между кардиомиоцитами
- GsMtx4 (блокатор церепторов растяжения предсердий)

Препараты избирательного действия на предсердия

ДРОНЕДАРОН : нейодированное бензофурановое производное АМИОДАРОНА



ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA, 2008

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

4,628 больных ≥75 лет с ФП или в возрасте 70-75 лет с ФП + не менее 1 дополнительного сердечно-сосудистого фактора риска.
Двойное слепое. Рандомизированное. Плацебо контролируемое. Международное многоцентровое. Средний период наблюдения 21 месяц.

R

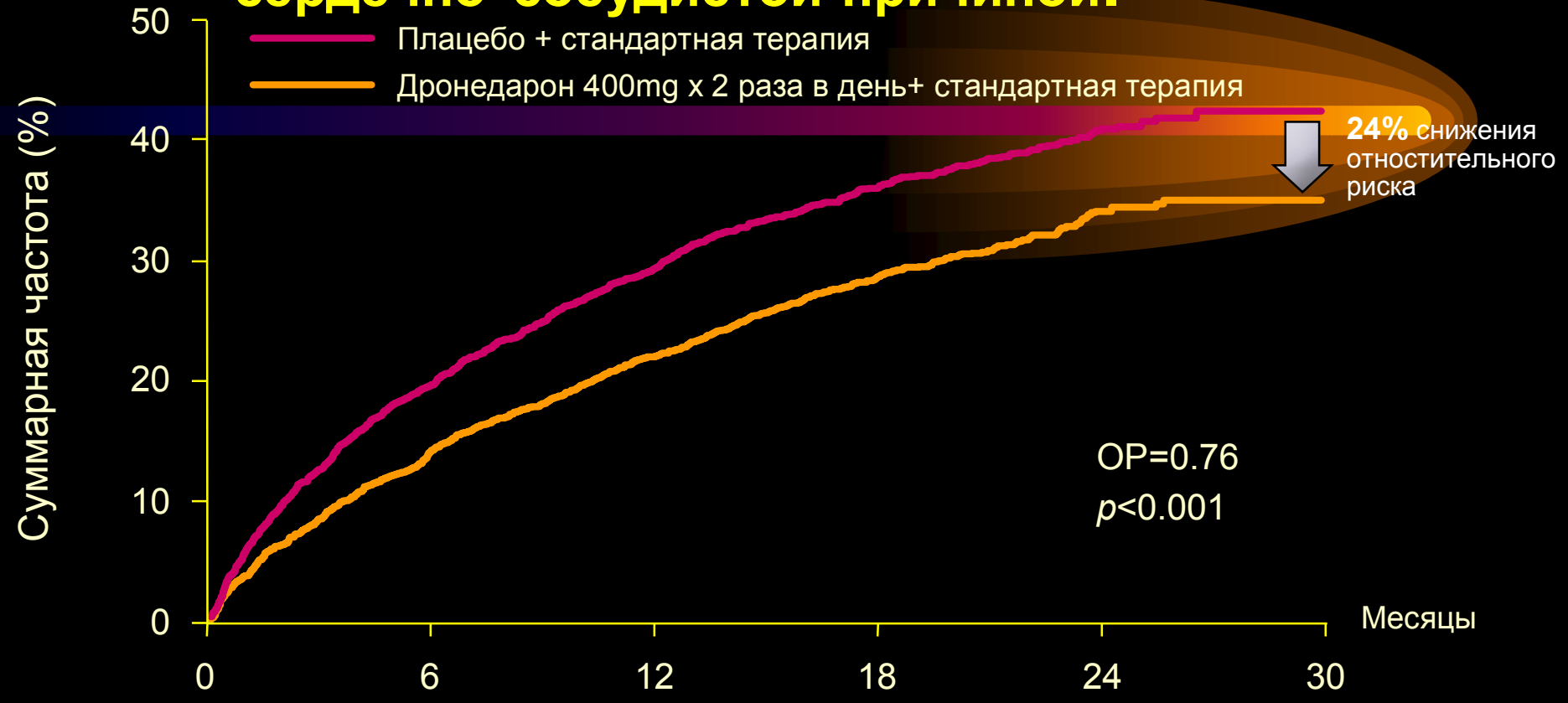
Multaq® (Дронедарон) 400 mg x 2 раза в день

Плацебо

- **Первичная конечная точка: общая смертность + сердечно-сосудистая госпитализация**
- **Вторичная конечная точка: смерть от любой причины, сердечно-сосудистая смертность, госпитализация в связи с сердечно-сосудистой причиной**

ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ.

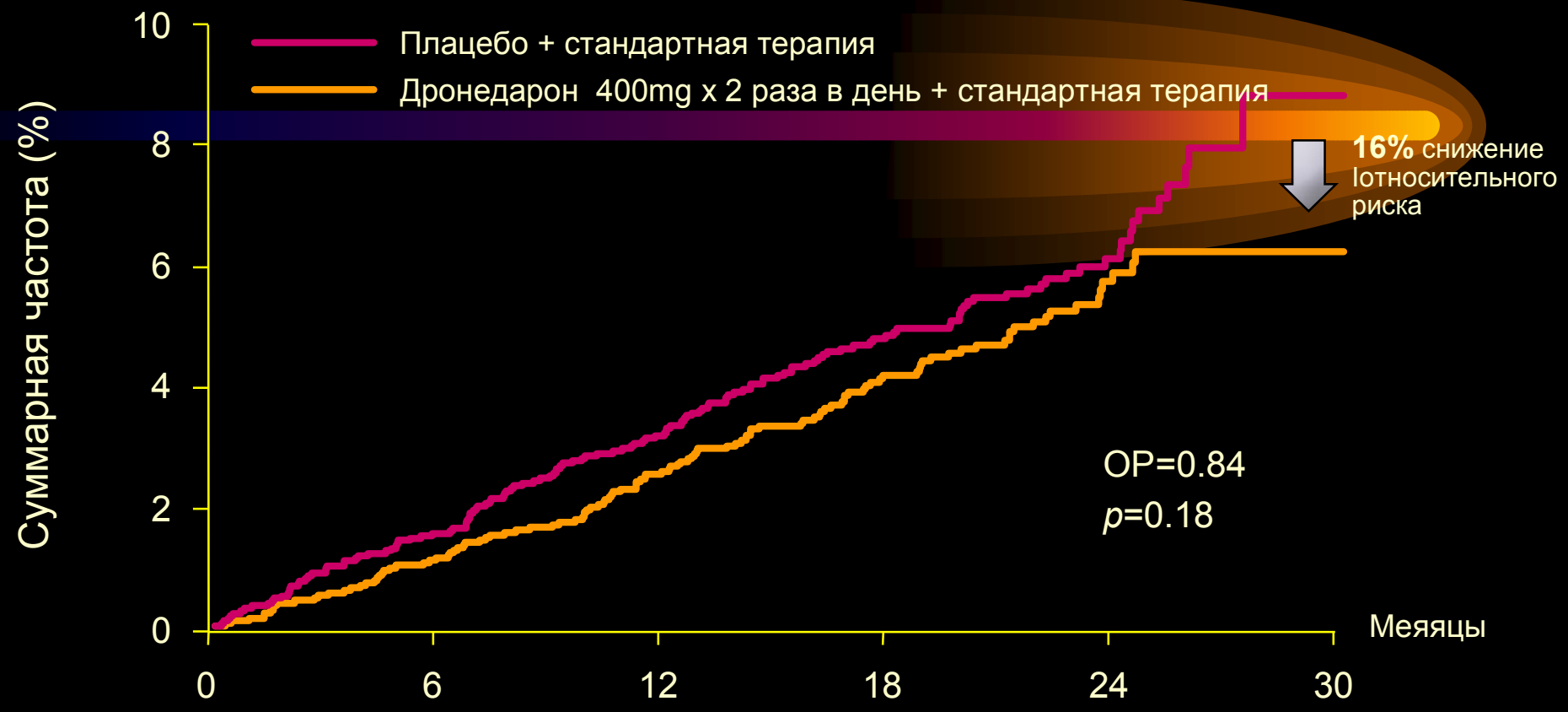
Время до наступления смерти или до госпитализации в связи с сердечно-сосудистой причиной.



Плацебо	2327	1858	1625	1072	385	3
ДР 400mg	2301	1963	1776	1177	403	2

Hohnloser SH *et al. N Engl J Med 2009;360:668-78.*

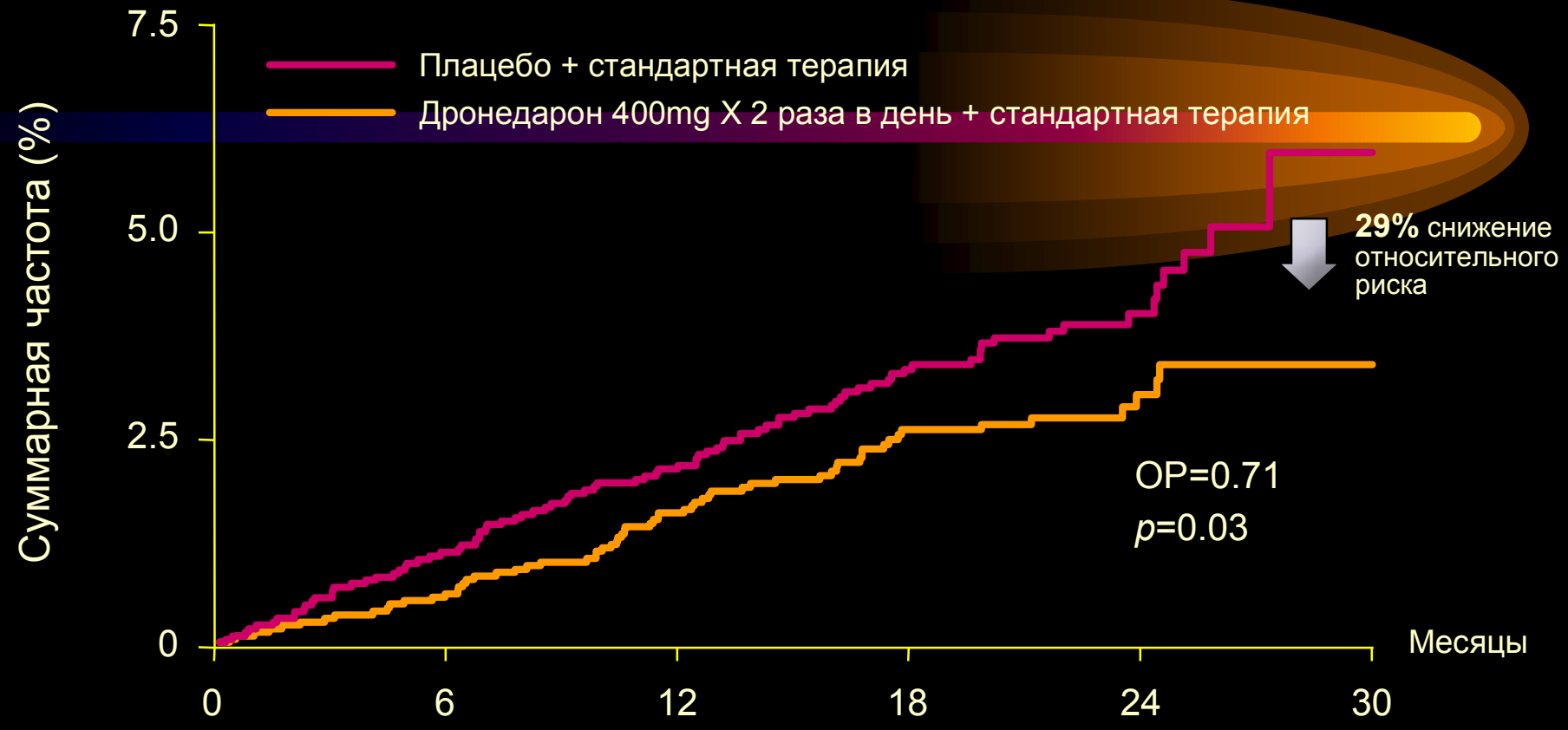
ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ. Смертность от любых причин



Плацебо	2327	2290	2250	1629	636	7
ДР 400 мг	2301	2274	2240	1593	615	4

Hohnloser SH *et al. N Engl J Med 2009;360:668-78.*

ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA. РЕЗУЛЬТАТЫ.
Смертность от сердечно-сосудистых причин



Плацебо	2327	2290	2250	1629	636	7
ДР 400mg	2301	2274	2240	1593	615	4

Hohnloser SH *et al. N Engl J Med 2009;360:668-78.*

ИССЛЕДОВАНИЕ ATHENA, 2008

ВЫВОДЫ

- У больных с ФП старше 70 лет Дронедарон (Multaq®) снижал риск смерти от любой причины и риск госпитализации в связи с сердечно-сосудистой причиной на 24% ($p<0.001$).
- У больных с ФП старше 70 лет Дронедарон (Multaq®) снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 30% ($p=0.034$).
- У больных с ФП старше 75 лет Дронедарон (Multaq®) снижал риск аритмической смерти на 45% ($p=0.01$)

JCE 2008; 19.1/Heart Rhythm 2008

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Класс препаратов	Механизмы действия	Оценка эффективности
Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АII	✓Удлинение ЭРП предсердий ✓Улучшение проведения возбуждения по предсердиям ✓Уменьшение степени фиброзирования предсердий	✓Экспериментальные данные ✓Ретроспективные исследования ✓Небольшие проспективные исследования ✓Мета-анализы (АГ и ХСН) ✓Проводящееся в настоящее время крупное проспективное исследование ACTIVE-I
Статины	✓Противовоспалительное действие ✓Антиоксидантное действие	✓Экспериментальные данные ✓Ретроспективные исследования и регистры наблюдения ✓Требуются проспективные исследования
ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты	Положительное влияние на липидный обмен	✓Экспериментальные данные и регистры наблюдения ✓Рандомизированное исследование у больных с ФП после АКШ