

24 апреля 2019 года
г. Санкт-Петербург, КардиоКлиника

«Фибрилляция предсердий у пациентов с артериальной гипертензией: причинно-следственные связи»

Глебова СА



EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE **Expert Consensus on** **Atrial Cardiomyopathies:**

Definition, Characterization and **Clinical Implication**



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

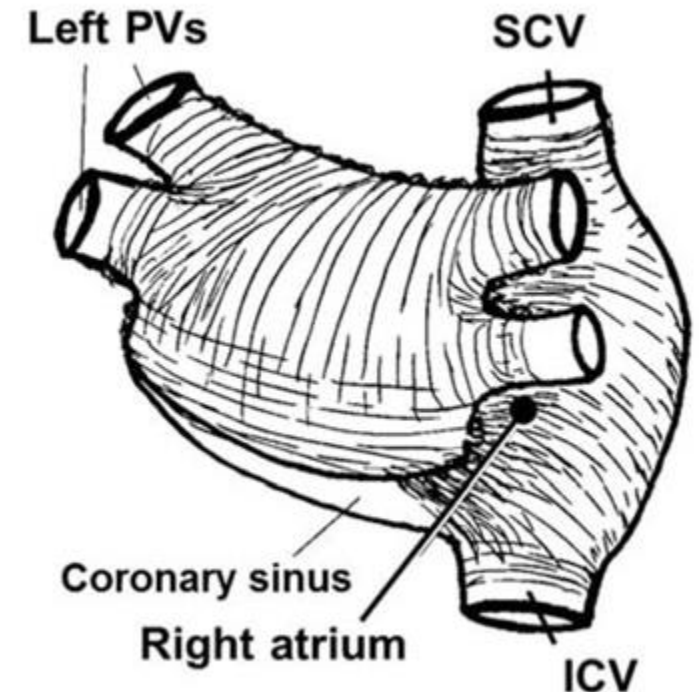
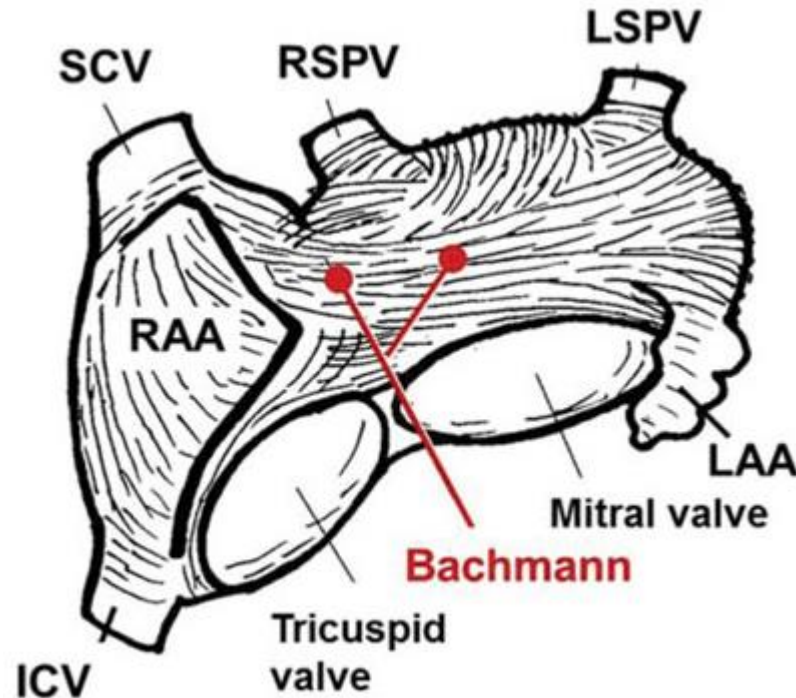
ЛЮБОЙ КОМПЛЕКС СТРУКТУРНЫХ,
АРХИТЕКТУРНЫХ, КОНТРАКТИЛЬНЫХ,
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
В ПРЕДСЕРДИЯХ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ
ВОЗМОЖНОСТЬЮ КЛИНИЧЕСКОЙ
МАНИФЕСТАЦИИ.

БРИТВА ОККАМА

«НЕ СЛЕДУЕТ МНОЖИТЬ СУЩНОСТИ БЕЗ НЕОБХОДИМОСТИ»



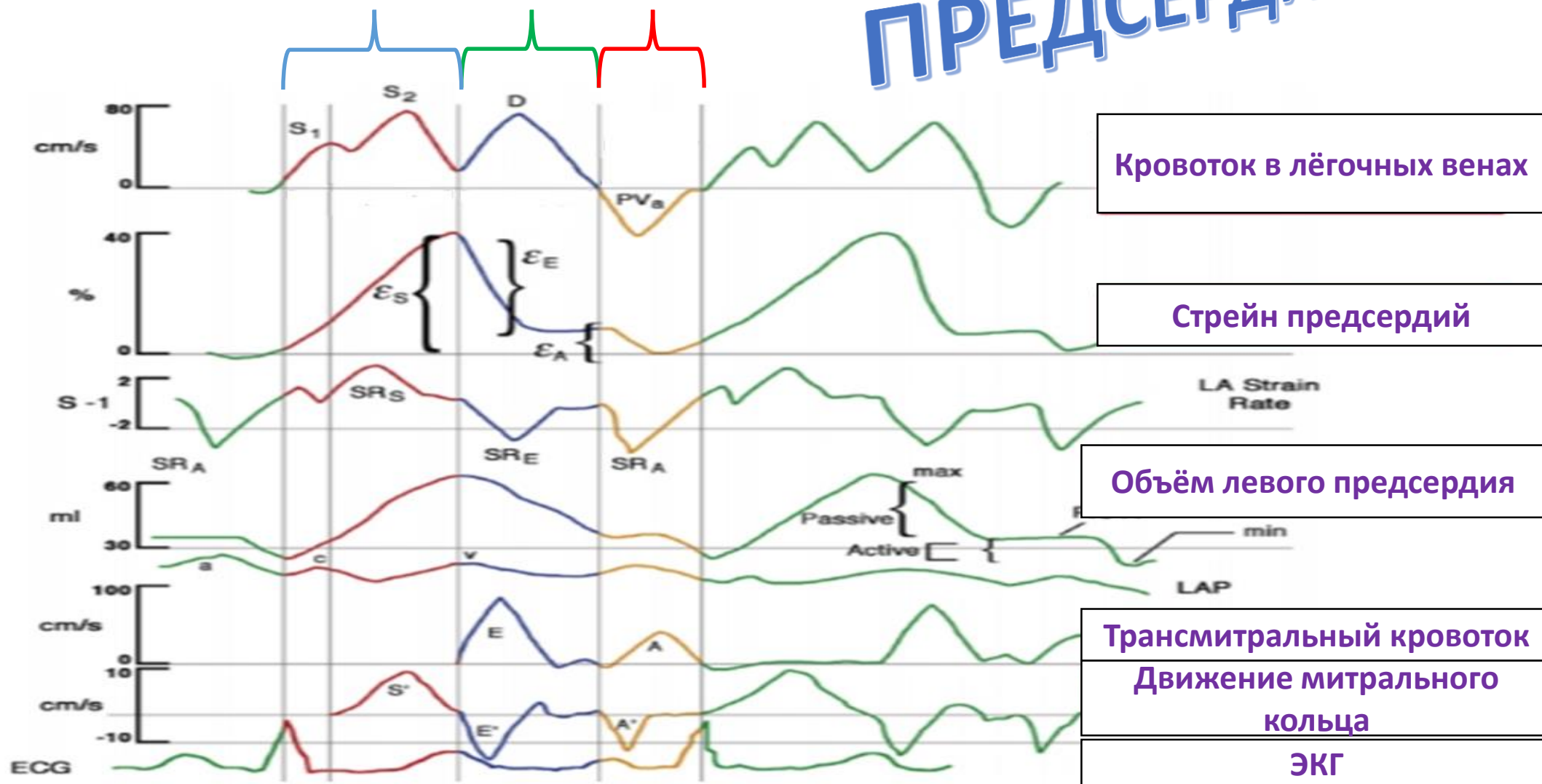
ПРЕДСЕРДНАЯ
КАРДИОМИОПАТИЯ



30%

Резервуар Проводник Насос

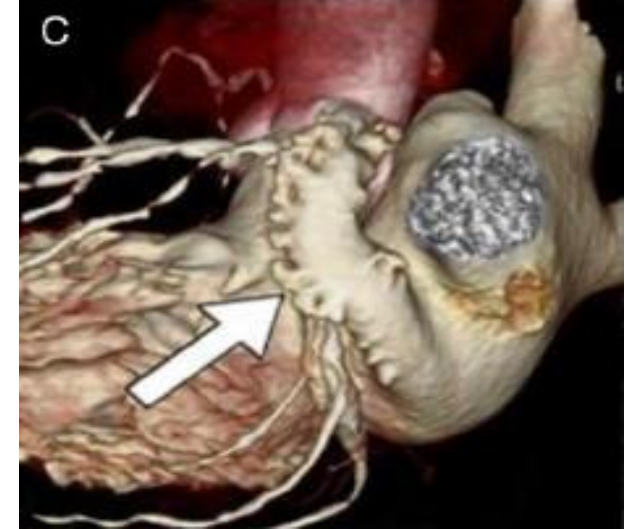
ФУНКЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ



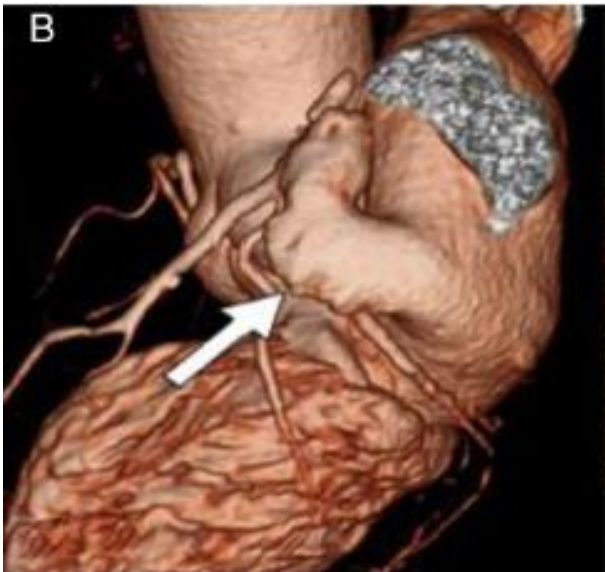
ФОРМЫ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ



ветроуказатель



Цветная капуста



куриное крылышко



кактус-подобное
ушко

?????????

ПРЕДСЕРДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

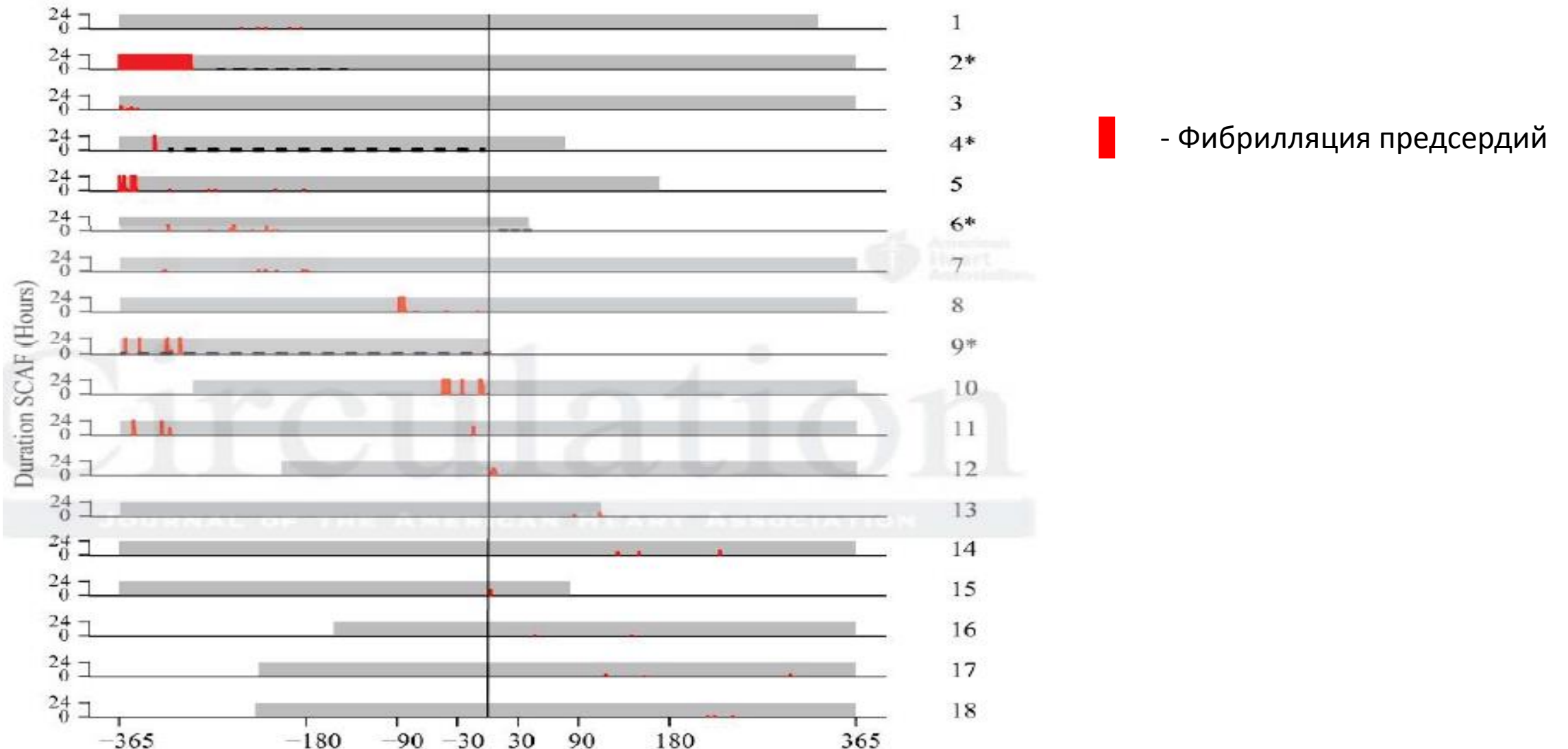
?????????

Широко распространена гипотеза, что ведущей причиной криптогенных инсультов является незарегистрированная форма ФП



**У 70% пациентов с криптогенным инсультом
не зарегистрирована ФП
на протяжении 3 летнего ЭКГ -мониторирования**

Временная взаимосвязь между бессимптомной ФП и эмболическими событиями



Дни от инсульта или системной эмболии

СИСТЕМНЫЕ ФАКТОРЫ
возраст, ожирение, СД, **АГ**, сонное апноэ

СТРУКТУРНЫЕ ПРЕДСЕРДНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

(дегенерация и апоптоз миоцитов, пролиферация фибробластов, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, фиброз стенок предсердия)

ПРЕДСЕРДНАЯ КАРДИОПАТИЯ

Дилатация ЛП
Повышение жёсткости
Нарушение электрического проведения

ФП

Дисфункция ЛП
Нарушение сократительной функции предсердий
Нарушение функции резервуара

СТАЗ КРОВИ В ПРЕДСЕРДИИ
ПРЕДСЕРДНЫЙ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЙ СТАТУС

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Classification of Atrial Cardiomyopathies

(EHRAS Class I-IV)

Primarily Cardiomyocyte-dependent (Class I)

Cardiomyocytes



Изолированная ФП
Генетические болезни

СД
АГ

Primarily Fibroblast-dependent (Class II)

Fibroblasts



Collagen



Возраст
Курение
Тяжёлая АГ

Mixed Cardiomyocyte-Fibroblast-dependent (Class III)



ХСН
Клапанные болезни
Тяжёлая АГ

Primarily Non-Collagen Deposits (Class IV)

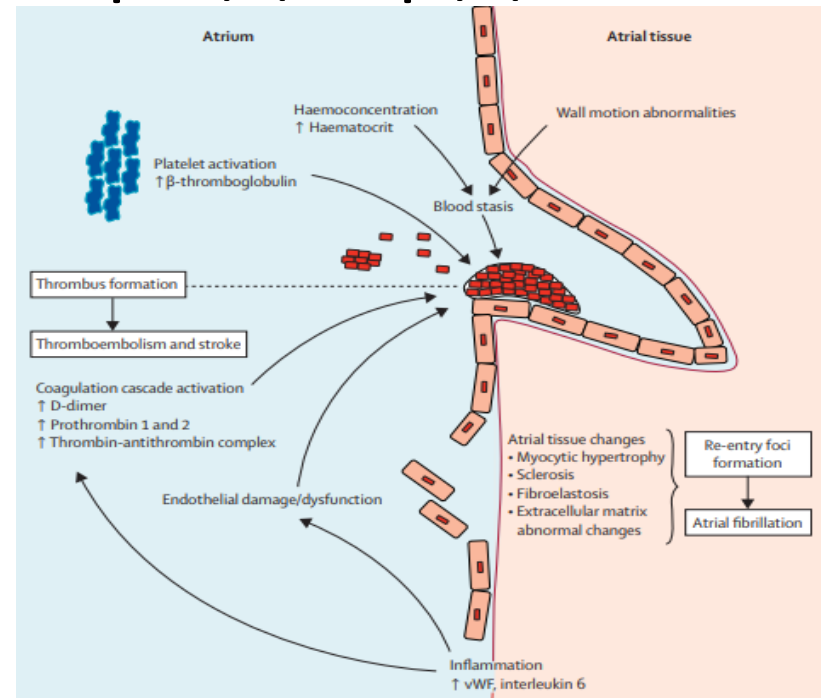
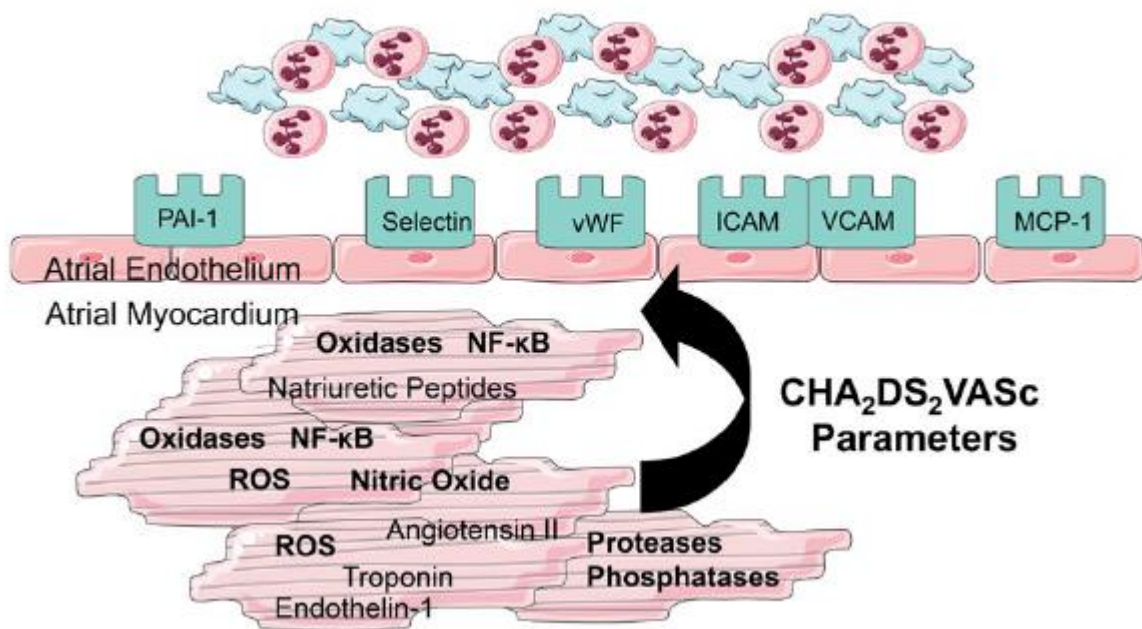


Изолированный амилоидоз
предсердий
Гранулематоз
Воспалительные инфильтраты

Non-Collagen
interstitial deposits



Концепция эндокардиального ремоделирования в предсердии.

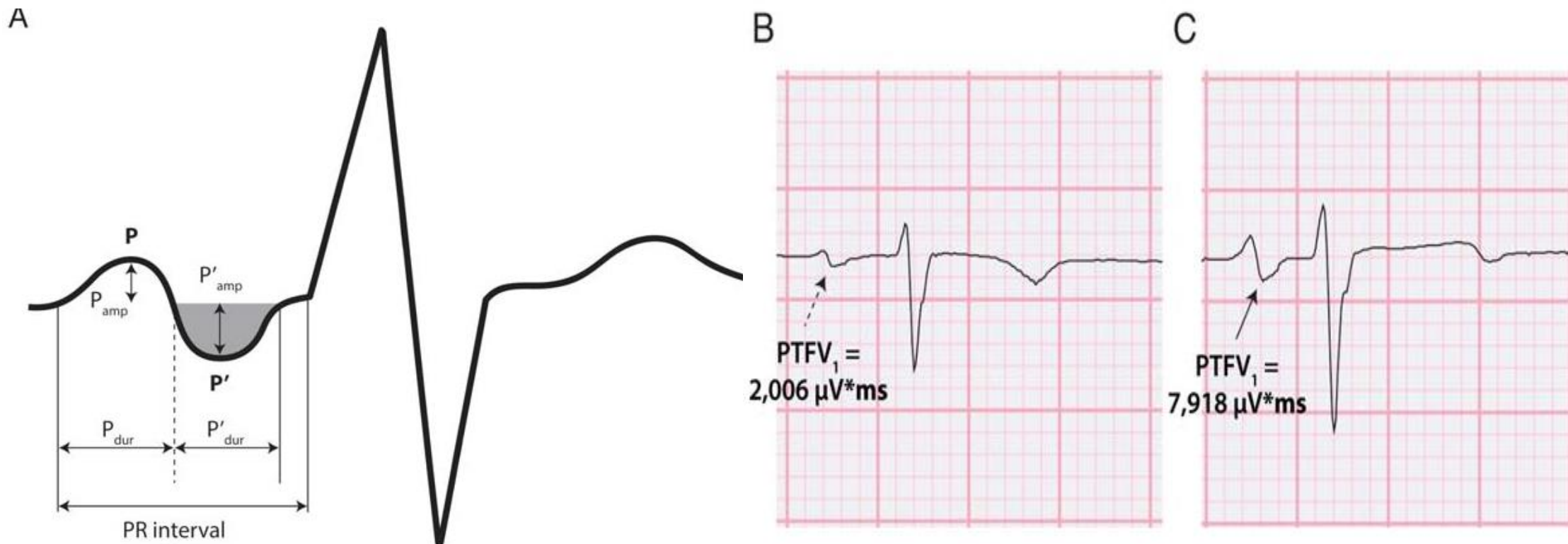


Согласно триаде Вирхова гиперкоагуляция, замедление кровотока и эндотелиальные изменения должны сосуществовать, чтобы запустить процесс тромбогенеза в эндокарде предсердий. Протромботические факторы (фактор Виллебранда, Р-селектин, Ингибитор тканевого плазминогена и др) экспрессируются на поверхности эндотелиальных клеток вызывая Прилипание тромбоцитов и лейкоцитов к предсердному эндокарду. Это провоцирует тромбогенез в предсердии. Эти изменения не связаны напрямую с пароксизмов ФП и помогают объяснить тромбогенез при синусовом ритме

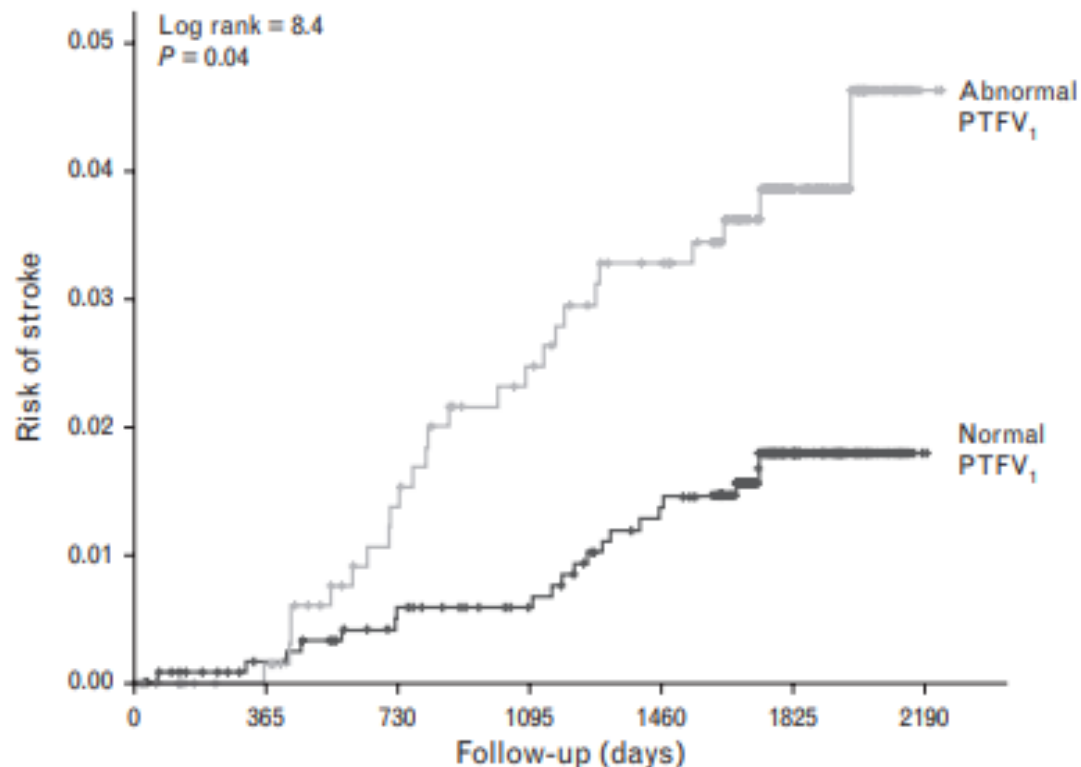
Предсердная кардиопатия и симпато-вагальный дисбаланс при криптогенных инсультах: механизмы патогенеза и ЭКГ маркеры

ECG marker of atrial cardiopathy	Definition	Effects of autonomic nervous system imbalance
Increased P wave dispersion	The difference between the longest and the shortest P wave duration, measured in the simultaneous 12 ECG leads.	Indirect effects, (atrial fibrosis, atrial enlargement) resulting in inhomogeneous and discontinuous atrial conduction.
Increased P wave duration	The time between the onset and offset of the P wave.	Direct electrophysiological effects and indirect effects (atrial fibrosis), resulting in electrical interatrial block
Increased PR interval	The time between the onset of the P wave and the onset of the QRS complex.	Direct electrophysiological effects (modulation of cellular refractory period) and indirect effects (atrial fibrosis)
Increased P wave area	The total geometric area under the P wave in the 12-lead ECG.	Indirect effects (abnormal atrial structure and left atrial enlargement)
Increased P wave terminal force in V1	The value of the amplitude multiplied by the duration of the terminal negative portion of the P wave in lead V1 of a standard 12-lead ECG.	Indirect effects (structural atrial remodeling)
Abnormal P wave axis	The net direction of electrical forces within the atria.	Indirect effects (structural atrial remodeling) resulting in altered direction of the atrial electrical wave front propagation
Premature atrial contractions	Premature ectopic depolarizations originating in the atria.	Direct electrophysiological effects (modulation of atrial ionic channels activity) and indirect effects (structural atrial remodeling), resulting in focal ectopic firing.

ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ФАЗА ЗУБЦА Р В ОТВЕДЕНИИ V1



Взаимосвязь отрицательной фазы зубца Р и инсульта у пациентов с АГ



Abnormal PTFV₁ было определено, как наличие отрицательной фазы зубца Р в отведении V₁ с амплитуда х продолжительность более 4000mV ms

ПРЕДСЕРДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: РАСШИРЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛП, ПОМИМО ФП

Future
CARDIOLOGY

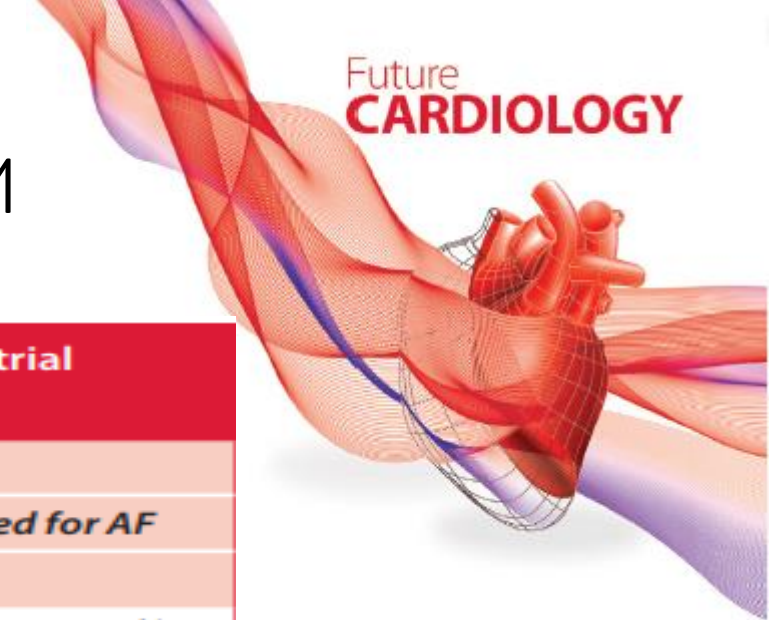


Table 1. Summary of studies demonstrating an association between markers of left atrial abnormality and incident stroke independently of atrial fibrillation.

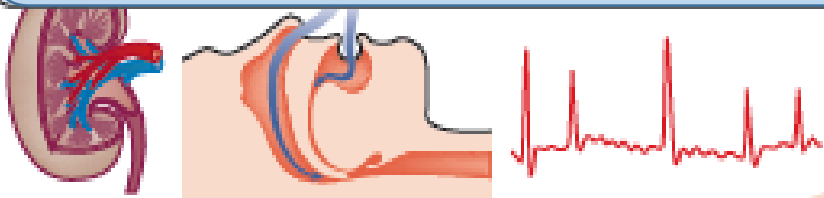
Marker	Study [ref.]	Year	Outcome	Association	
				Not Adjusted for AF	Adjusted for AF
ECG markers					
Frequent PACs	Binici <i>et al.</i> [24]	2010	Stroke	1.79 (1.14–2.81) ^a	1.73 (1.09–2.75) [†]
PSVT	Kamel <i>et al.</i> [25]	2013	Stroke	N/A	2.10 (1.69–2.62) [‡]
PTFV ₁	Kamel <i>et al.</i> [31]	2014	Stroke	1.22 (1.03–1.45) ^c	1.21 (1.02–1.44) [§]
PTFV ₁	Kamel <i>et al.</i> [33]	2015	SBI	1.09 (1.04–1.16) ^d	1.09 (1.04–1.15) [¶]
PTFV ₁	Kamel <i>et al.</i> [33]	2015	WMH	0.05 (0–0.10) ^e	0.05 (0–0.10) [‡]
Echocardiographic markers					
Left atrial size	Benjamin <i>et al.</i> [38]	1995	Stroke	N/A	2.4 (1.6–3.7) ^{††}
Left atrial size	Di Tullio <i>et al.</i> [37]	1999	Stroke	N/A	1.47 (1.03–2.11) ^{††}
Left atrial volume	Barnes <i>et al.</i> [36]	2004	Stroke	N/A	1.63 (1.08–2.46) ^{§§}
Left atrial size	Karas <i>et al.</i> [35]	2012	Stroke	N/A	1.35 (1.12–1.62) ^{¶¶}
Left atrial size	Russo <i>et al.</i> [39]	2013	SBI	N/A	1.37 (1.04–1.80) ^{††}
Left atrial size	Russo <i>et al.</i> [39]	2013	WMH	N/A	0.12 ^{†††}
Left atrial function	Russo <i>et al.</i> [39]	2013	SBI	N/A	0.67 (0.50–0.90) ^{†††}
Left atrial function	Russo <i>et al.</i> [39]	2013	WMH	N/A	–0.09 ^{§§§}
Serum markers					
NT-proBNP	Folsom <i>et al.</i> [40]	2013	Stroke	N/A	2.92 (2.04–4.17) ^{¶¶¶}
NT-proBNP	Cushman <i>et al.</i> [41]	2014	Stroke	N/A	2.9 (1.8–4.5) ^{###}

Рекомендации по антикоагулянтной терапии	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем мужчинам с ФП с риском 2 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A	38, 318-321, 354, 404
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем женщинам с ФП с риском 3 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A	38, 318-321, 354, 404
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех мужчин с ФП с риском 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	IIa	B	371, 375-377
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех женщин с ФП с риском 2 балла по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	IIa	B	371, 376, 377

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ИНСУЛЬТА, ПОМИМО ШКАЛЫ CHA2DS2-VASc

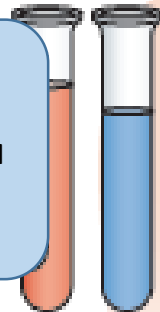
Клинические факторы риска

- ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
- Нелечённое обструктивное сонное апноэ
- Пароксизм ФП более 5,5 часов в любой день



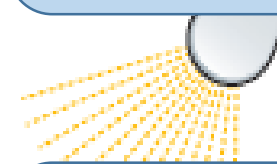
Сывороточные биомаркеры

Натрий-уретический proBNP > 1,250 нг/л
сТn > 16,7 нг/л



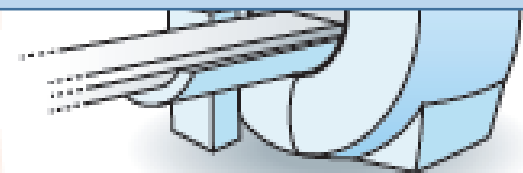
ЭХО-КГ параметры

Индекс ЛП более 32 м/м²
Ненормальный продольный стрейн ЛП
Скорость в ушке ЛП < 0,2 м/с



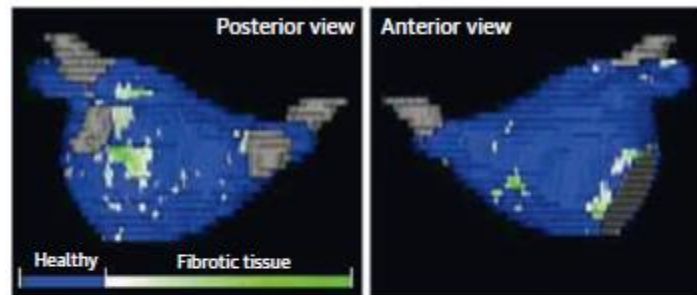
Продвинутые методики

Фиброз ЛП по данным МРТ

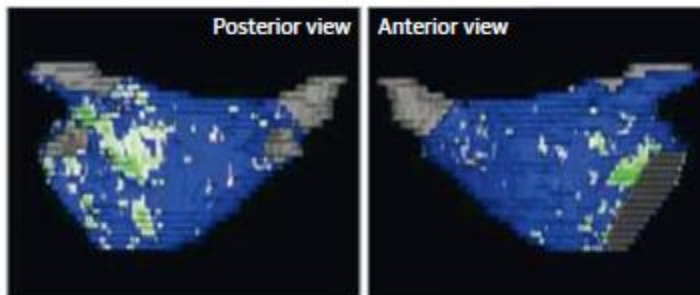


СТАДИИ ФИБРОЗА ЛП

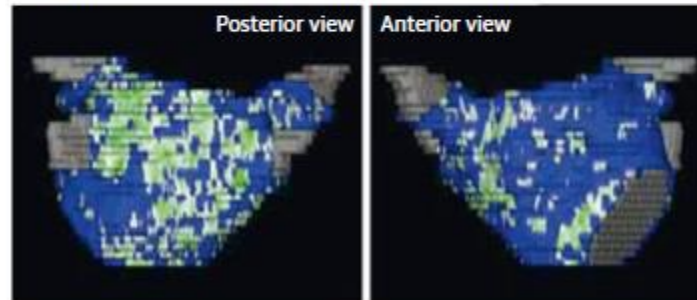
Stage 1 (<10% of LA wall)



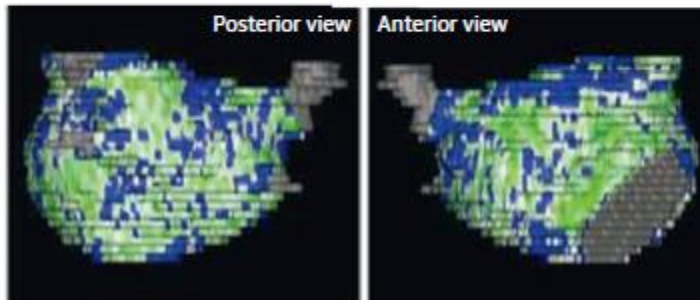
Stage 2 ($\geq 10\%$ - <20% of LA wall)



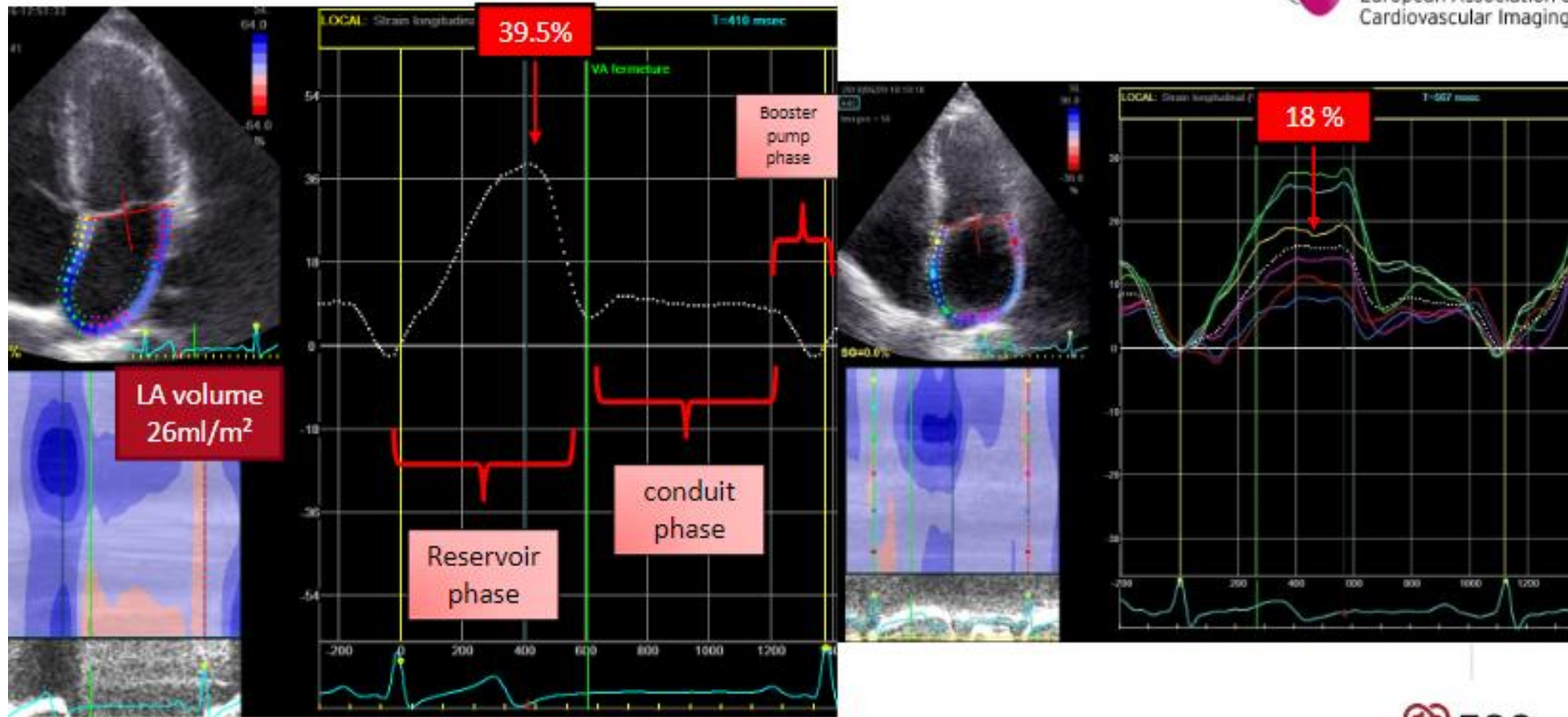
Stage 3 ($\geq 20\%$ - <30% of LA wall)



Stage 4 ($\geq 30\%$ of LA wall)



СТРЕЙН ЛП



ПАЦИЕНТЫ С АГ, БЕЗ ДОКАЗАННОЙ ФП

Пациенты
старше 65 лет

Пациенты с
сердцебиениями

Выжившие после
криптогенного
инсульта

ПОИСК ФП

Скрининг ФП
Оценка пульс, ЭКГ,
Приборы для
измерения АД с
детекцией ФП

ХМ как минимум
72 часа

Длительное
неинвазивное
мониторирование или
имплантирование
устройства

НОАК являются предпочтительным выбором перед АВК у пациентов с ФП согласно российским и европейским рекомендациям



При показаниях к началу антикоагулянтной терапии больных с ФП назначение НОАК (апиксабан, дабигатран и ривароксабан) **ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ**, чем АВК



НОАК (апиксабан, дабигатран и ривароксабан) более предпочтительны у больных с ФП, чем антагонисты витамина К



Исключение:

Механические клапаны сердца или митральный стеноз средней или тяжелой степени

провоцирующие и модифицировать их. Высокий риск кровотечения не является причиной



Класс рекомендаций I



Уровень доказательности A

Ксарелто® изучен у пациентов с более высоким риском инсульта и множеством сопутствующих заболеваний в отличие от других новых ОАК*



Распределение пациентов по сумме баллов по шкале CHADS₂

0–1 2 3–6

ROCKET AF
Ксарелто®

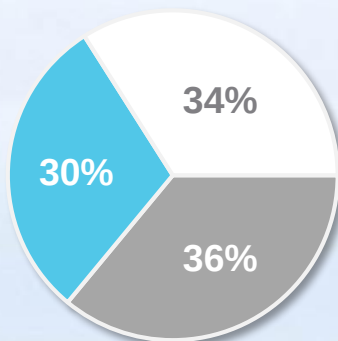
Среднее значение по шкале CHADS₂

3,5

ARISTOTLE
(апиксабан)

Среднее значение по шкале CHADS₂

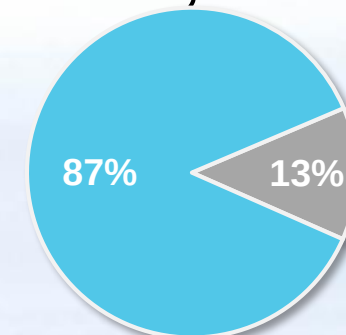
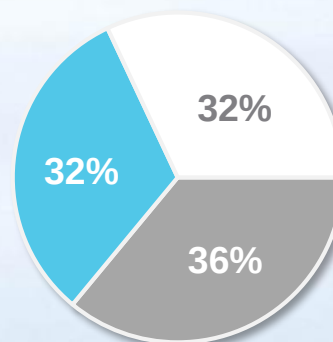
2,1



RE-LY
(дабигатран)

Среднее значение по шкале CHADS₂

2,1



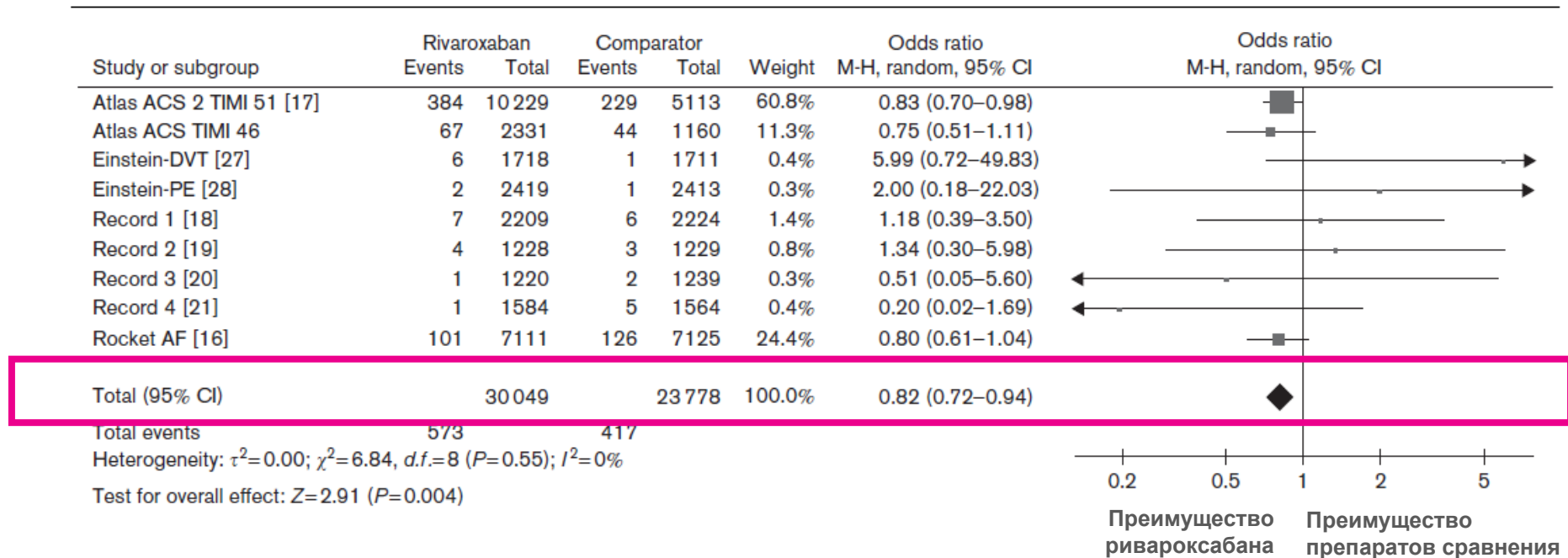
Сопутствующие заболевания	ХСН	Артериальная гипертензия	Возраст ≥75 лет	Сахарный диабет	Инсульт/ТИА в анамнезе	Среднее значение по шкале CHADS ₂
Доля пациентов	64%	91%	44%	40%	52%	3,5

21% пациентов с ФП в исследовании ROCKET AF имели ХБП

*Согласно данным регистрационных исследований НОАК
ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОАК – пероральный антикоагулянт; CHADS₂ – шкала для оценки риска инсульта у пациентов с ФП;
ХБП – хроническая болезнь почек; Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91; Halperin J.L. et al. Circulation 2014; 130: 138–46; Granger C.B. et al. N Engl J Med. 2011; 365(11): 981–92; Connolly S.J. et al. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–51; Center for Drug Evaluation and Research. FDA Briefing Information for the October 30, 2014 Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Accessed online: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM420704.pdf> [last accessed September 2015].
Hankey G.J. et al. Lancet Neurol. 2012; 11(4): 315–22; Van Diepen S. et al. Circ Heart Fail. 2013; 6(4): 740–47. Bansilal S. et al. Am Heart J. 2015; 170(4): 675–82.

Терапия ривароксабаном ассоциировалась со значимым снижением риска ИМ для широкого круга пациентов в сравнении с разными препаратами контроля*

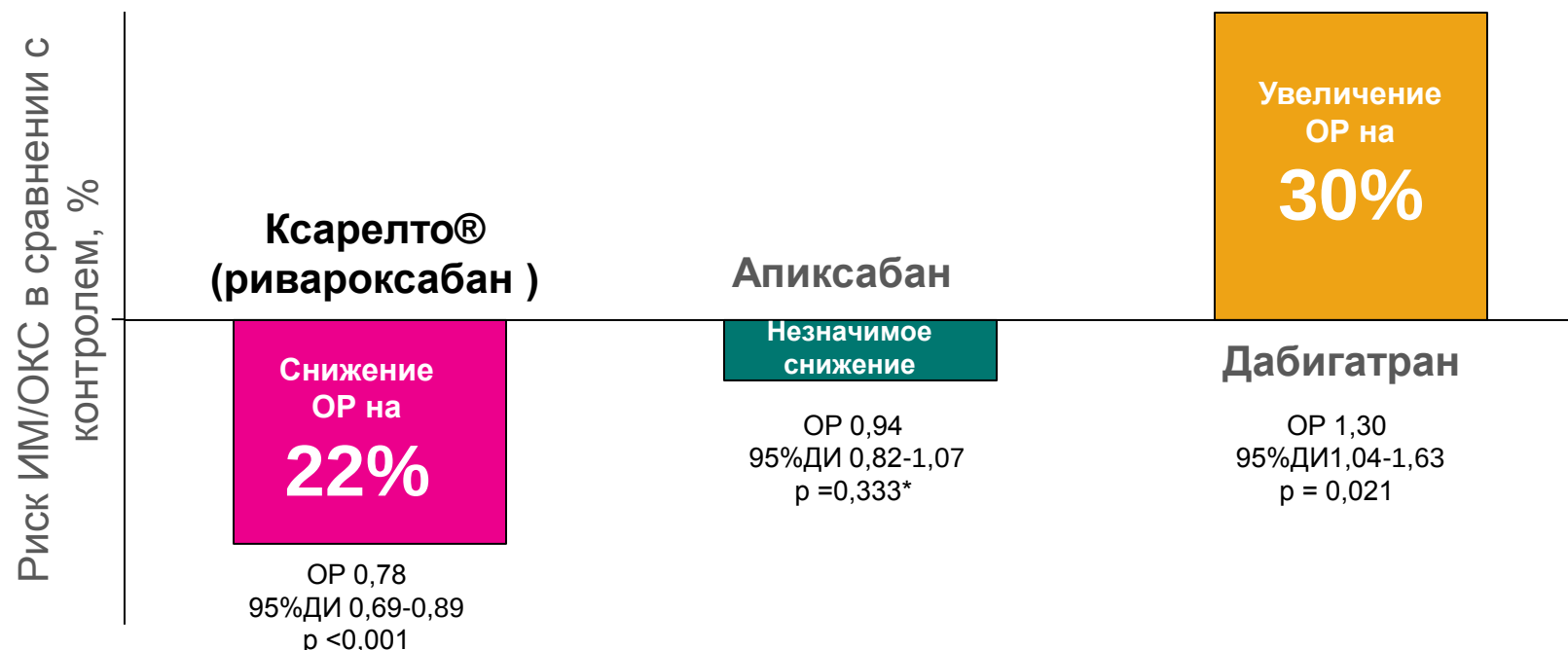
- ◆ Мета-анализ 9 РКИ (53 827 пациентов) ривароксабана.
- ◆ Включены исследования по показаниям ПОАК: лечение и профилактика венозных тромбозмболических осложнений, профилактика инсульта и системных эмболий при ФП, ОКС
- ◆ **Риск ИМ:** ОР 0.82; 95% ДИ 0.72–0.94 $p = 0,004$ в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, плацебо)
- ◆ **Риск СС смерти:** ОР 0.84; 95% ДИ 0.72–0.97, $P=0.02$



ИМ – инфаркт миокарда; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый
 *По данным мета-анализа с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, плацебо). Мета-анализ РКИ, имеются ограничения, указанные в первоисточнике.
 Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Coron Artery Dis. 2013 Dec;24(8):628–635.

Значимое снижение рисков развития ИМ/ОКС на терапии ривароксабаном по данным крупного мета-анализа РКИ

Мета-анализ по оценке риска развития ИМ/ОКС на терапии прямыми ОАК (28 РКИ; 138 948 пациентов)



Конечные точки: ИМ или ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ или сердечная смерть)

*Статистически не значимо

Препарат ксимелагатран не зарегистрирован в России

Крупный мета-анализ 28 РКИ (n=138 948) препаратов ксимелагатран (6 исследований), дабигатран (9 иссл), ривароксабан (7 иссл) и апиксабан (7 иссл). В сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, плацебо, аспирин, гепарин, парентеральные антикоагулянты)

Исследования по показаниям в мета-анализе: лечение и профилактика венозных тромбозмболических осложнений, профилактика инсульта и системных эмболий при ФП, профилактика смерти и повторных ИМ при нестабильной стенокардия и ИМ в анамнезе

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОАК – пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; Мета-анализ РКИ, имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592;

Американская ассоциация торакальных врачей рекомендует применять ингибиторы Ха фактора, но не дабигатран, у пациентов с ИБС и ВТЭО



РЕКОМЕНДАЦИИ
АССР 2016

Coronary artery events appear to occur more often with dabigatran than with VKA. This has not been seen with the other NOACs, and they have demonstrated efficacy for coronary artery disease. Antiplatelet therapy should be avoided if possible in patients on anticoagulants because of increased bleeding.

Согласно рекомендациям АССР 2016 года (Американской ассоциации торакальных врачей) у пациентов с ИБС и ВТЭО рекомендуется **применять ингибиторы Ха фактора, но не дабигатран**

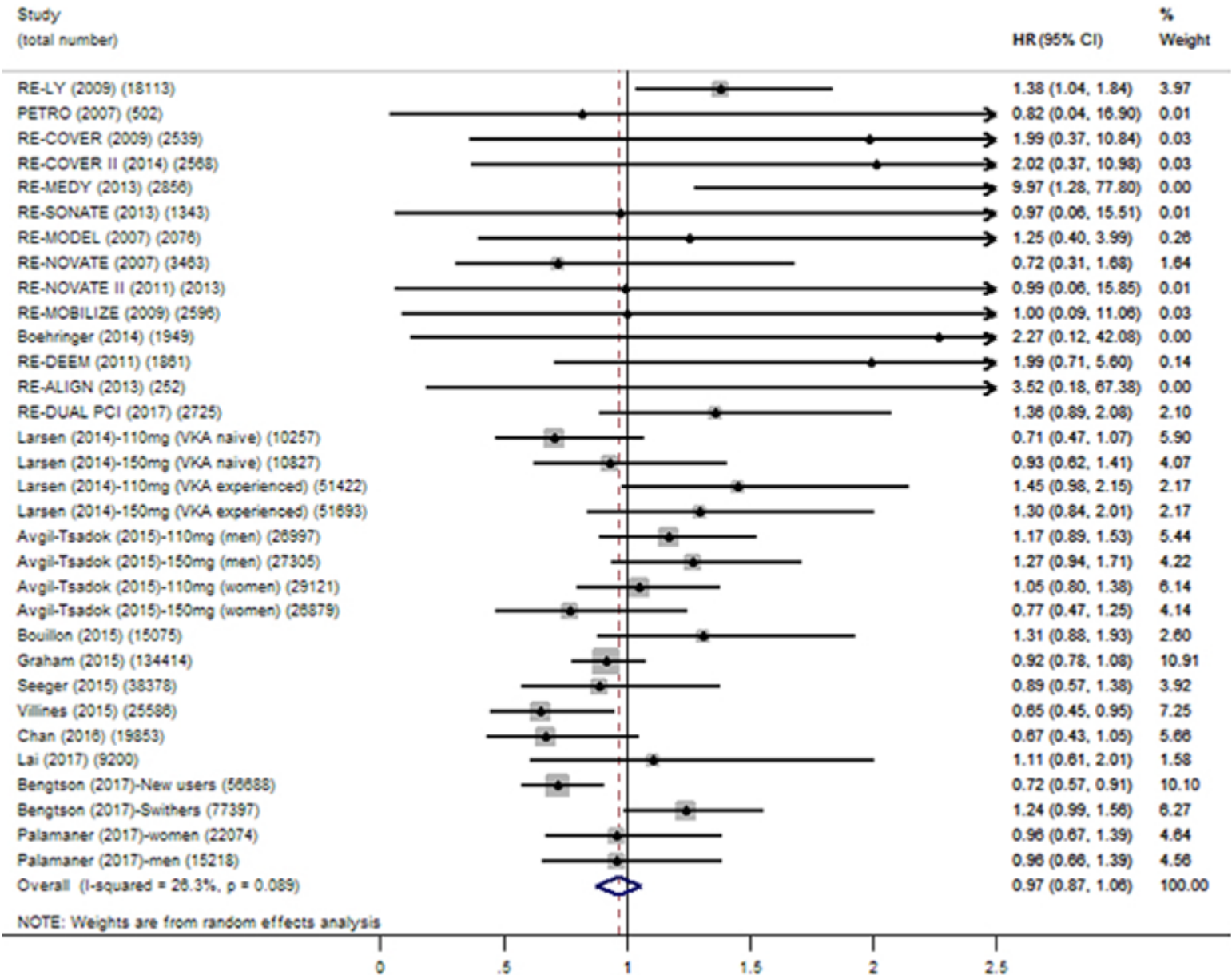


Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: **fact or fiction?**

Int. J. Cardiol. 2018 Sep

Данный мета-анализ подтверждает низкий риск возникновения ИМ у пациентов, принимающих дабигатран. Мета-анализ представляется значимым, так как включает в себя более 580 000 пациентов из РКИ и real-world Исследований.

(A) Risk of myocardial infarction





Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Letter to the Editor

Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: Fact or fiction? A critical meta-analysis from integrating randomized controlled trials and real-world studies: **Wine or spritzer?**☆☆☆



Amin Polzin^{a,b,*,1}, Lisa Dannenberg^{a,b,1}, Georg Wolff^{a,b}, Tobias Zeus^{a,b}, Malte Kelm^{a,b}, Tobias Petzold^{c,d}

^a Department of Cardiology, Pulmonology, and Vascular Medicine, Medical Faculty of the Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

^b Cardiovascular Research Institute Düsseldorf (CARDI), Germany

^c Department of Cardiology, LMU München, Munich, Germany

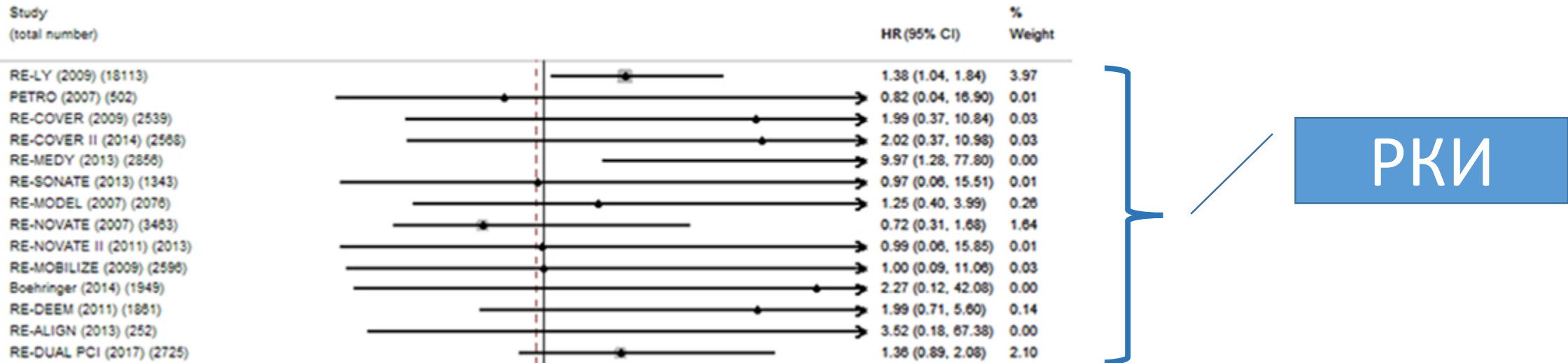
^d DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Munich Heart Alliance, Munich, Germany

Taking a closer look at the present study, differences between RCTs and observational studies are striking.



Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: **fact** or **fiction**?

(A) Risk of myocardial infarction

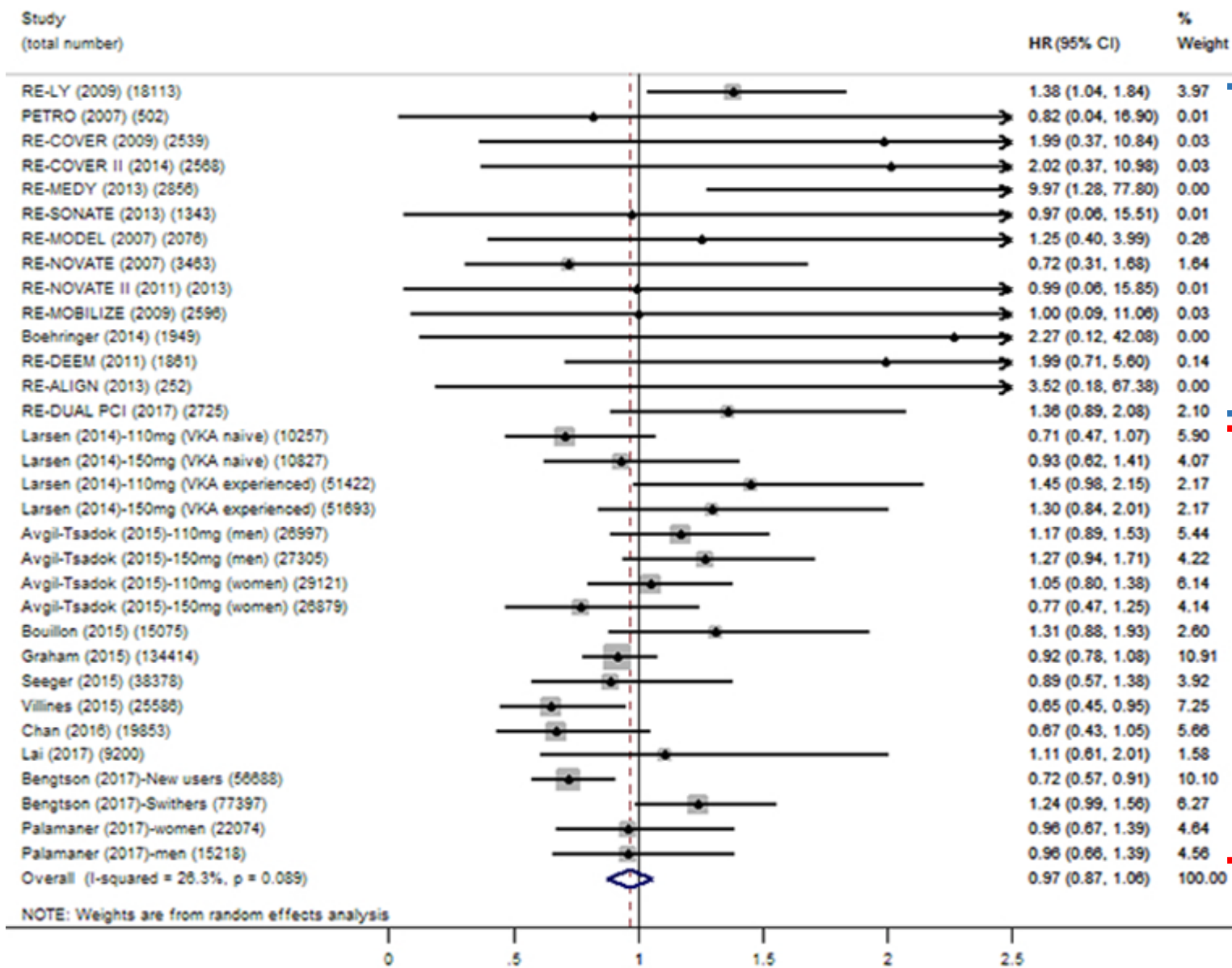


Referring solely to the RCTs, there is still a strong trend towards an increased risk of MI in dabigatran treated patients (HR 1.27, 95% CI 0.97–1.56).

Если обращаться только к РКИ, сохраняется увеличение риска ИМ у пациентов, принимающих дабигатран (HR 1.27, 95% CI 0.97–1.56).

Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: **fact** or **fiction**?

(A) Risk of myocardial infarction



PKI

REAL WORLD



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Letter to the Editor

Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: Fact or fiction? A critical meta-analysis from integrating randomized controlled trials and real-world studies: **Wine or spritzer?**☆☆☆



Amin Polzin^{a,b,*}, Lisa Dannenberg^{a,b,1}, Georg Wolff^{a,b}, Tobias Zeus^{a,b}, Malte Kelm^{a,b}, Tobias Petzold^{c,d}

^a Department of Cardiology, Pulmonology, and Vascular Medicine, Medical Faculty of the Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

^b Cardiovascular Research Institute Düsseldorf (CARDI), Germany

^c Department of Cardiology, LMU München, Munich, Germany

^d DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Munich Heart Alliance, Munich, Germany

ТАКИМ ОБРАЗОМ, ВОЗНИКАЕТ ВОПРОС:
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СМЕШИВАНИЕ РКИ И
ОБСЕРВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
РАЗБАВЛЕНИЕМ ВИНА?



Особенности применения и дозирования Ксарелто® в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с ФП

- ◆ Ксарелто® – единственный прямой ОАК в календарной упаковке, которая помогает не пропустить прием препарата или не принять по ошибке дважды*



ФП – фибрилляция предсердий; ОАК – пероральный антикоагулянт.

*Среди прямых ОАК, зарегистрированных на территории РФ.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто 15 / 20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис ЛП-002007. Инструкция по применению лекарственного препарата Прадакса ЛП-000872. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

Особенности применения и дозирования Ксарелто® в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с ФП



- ◆ Только Ксарелто® имеет однократный режим дозирования, который может способствовать формированию приверженности к терапии*



- ◆ Таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой и жидким питанием непосредственно перед приемом пищи, что имеет практическое значение для пожилых пациентов, испытывающих затруднение при глотании пищи

ФП – фибрилляция предсердий; ОАК – пероральный антикоагулянт.

*Среди прямых ОАК, зарегистрированных на территории РФ.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто 15 / 20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис ЛП-002007. Инструкция по применению лекарственного препарата Прадакса ЛП-000872. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.