



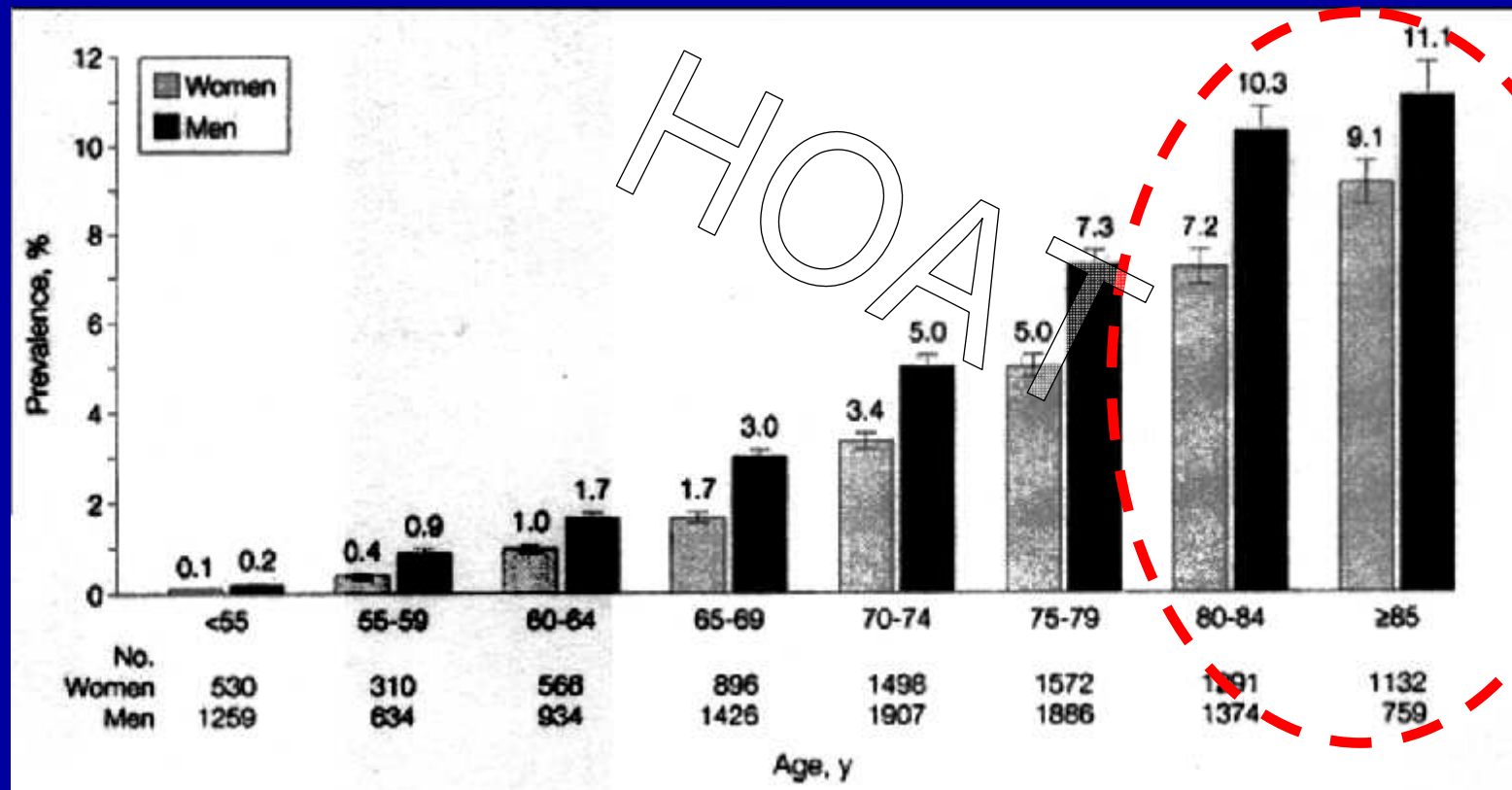
**ПРОБЛЕМА ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.
РОЛЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ
ИНСУЛЬТА И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.**

**проф. Е. П. Панченко
Институт кардиологии им. А. Л. Мясникова
ФГБУ РКНПК МЗ и СР РФ
12 октября 2011 г.
Москва**

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ- САМОЕ ЧАСТОЕ НАРУШЕНИЕ РИТМА СЕРДЦА

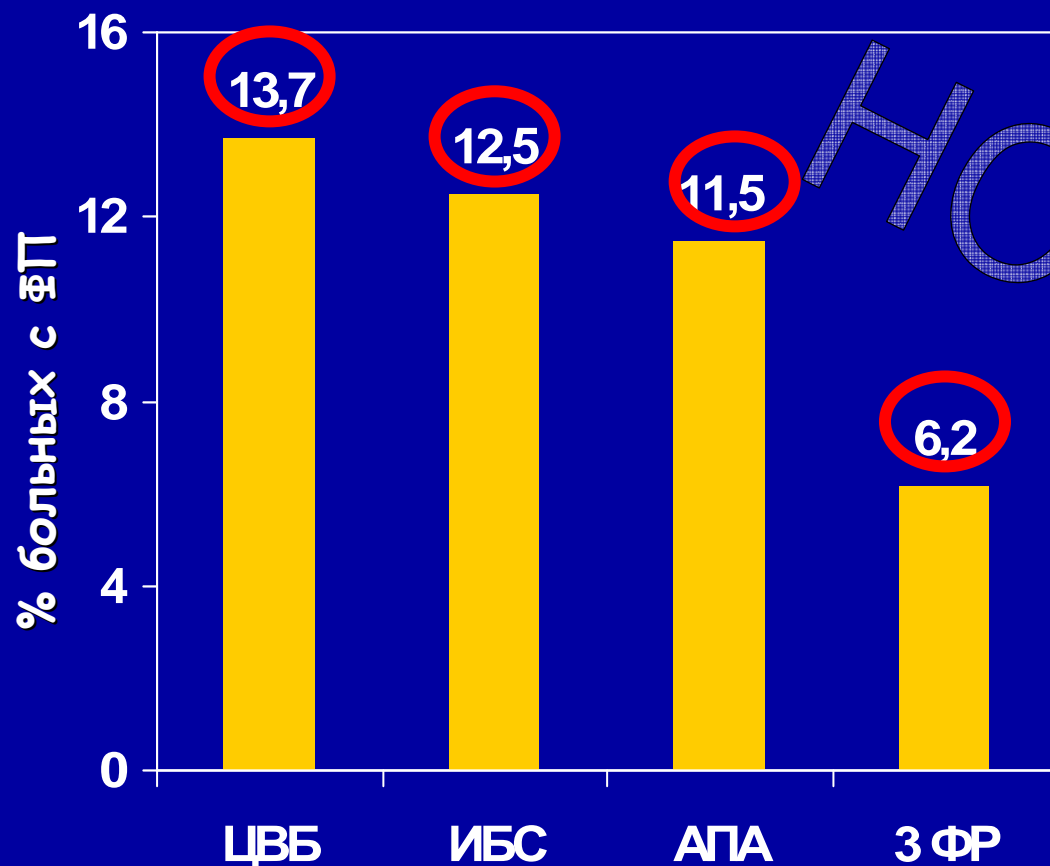
- Частота ФП в популяции - 1-2% (*Stewart et al, 2001; Go et al, 2001*).
- У 5% больных с острым инсультом по данным ХМ выявляется ФП
- 33% госпитализаций больных по поводу аритмий приходится на ФП
- Смертность больных с ФП увеличивается вдвое, вне зависимости от других ФР (*Kirchhof et al, 2007; Stewart et al, 2002;*).

Вероятность развития ФТП увеличивается с возрастом



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

ЧАСТОТА ФТ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОТРОМБОЗА

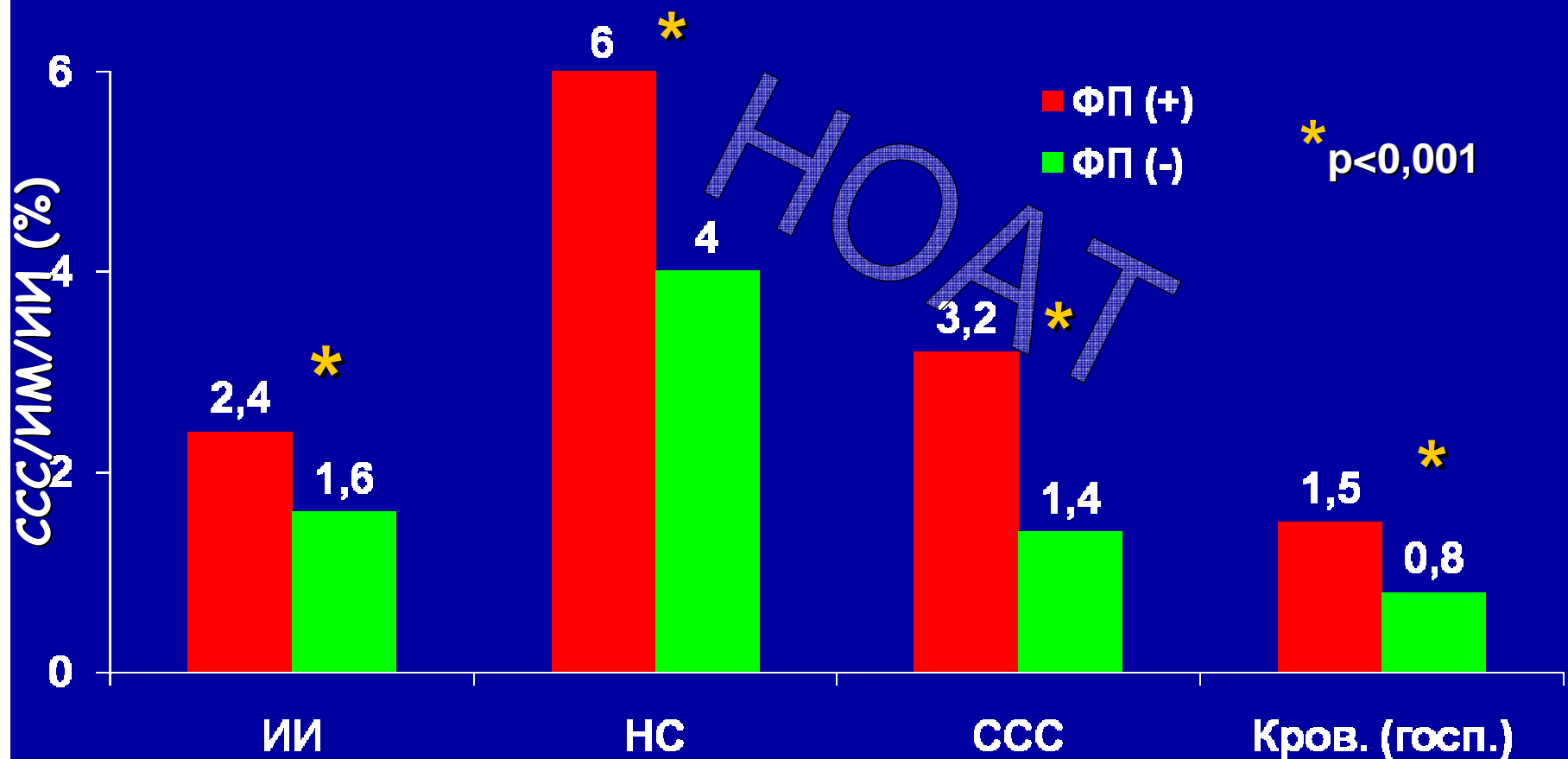


□ 63 589 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (регистр REACH)

□ частота ФТ - 10,7% (6814) больных

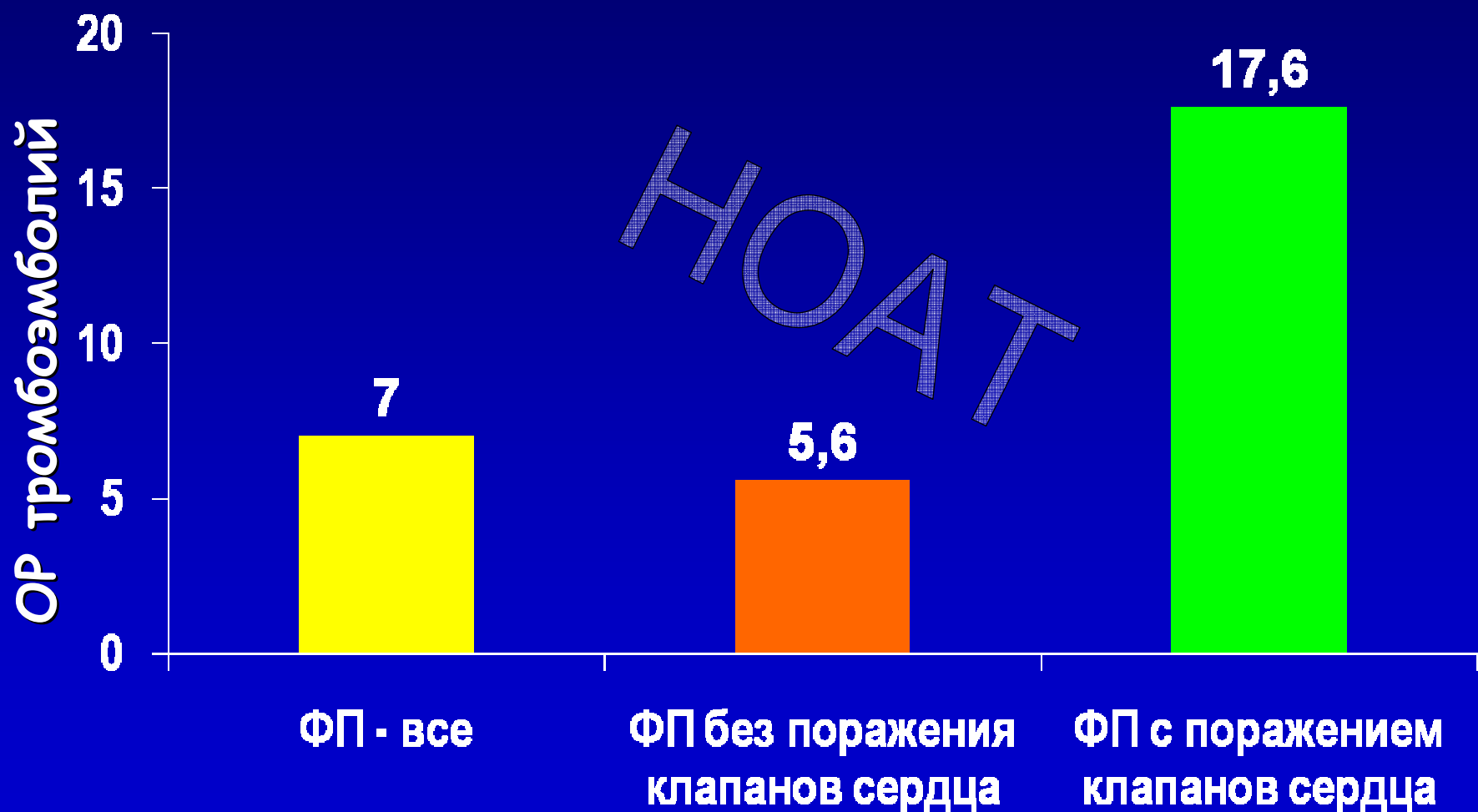
□ Частота ИМ/ИИ/ССС среди больных МА - 6,7% в год

□ Наличие ФП у больных с атеротромбозом ассоциируется с более частым возникновением инсульта, обострения ИБС, кровотечений и сердечно-сосудистой смерти (регистр REACH)



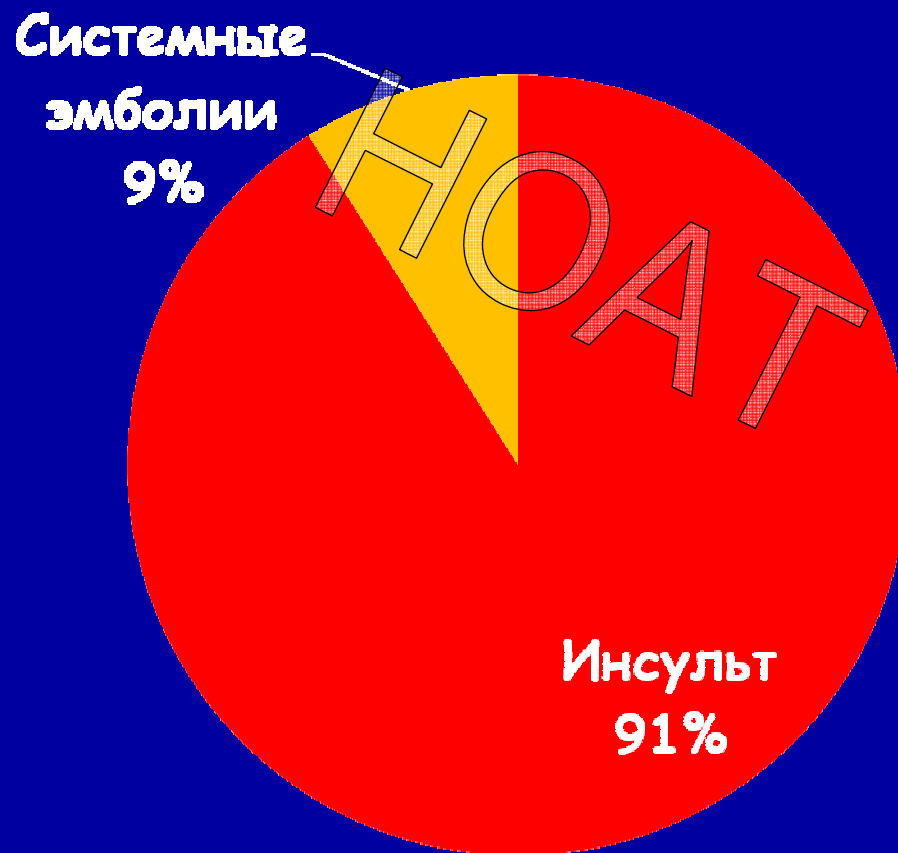
Тромбоэмболии – наиболее грозные осложнения у больных ФП

(по данным Фрамингемского исследования, 1978)



СТРУКТУРА ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

(по результатам контролируемых исследований)



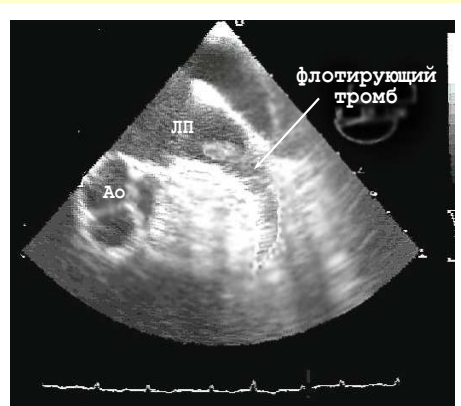
ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

- *часто обширный инфаркт мозга*
- *выраженный клинический дефицит*
- *часто бассейн СМА*
- *редко лакунарные инсульты*
- *чаще смерть в первые 6 месяцев наблюдения*



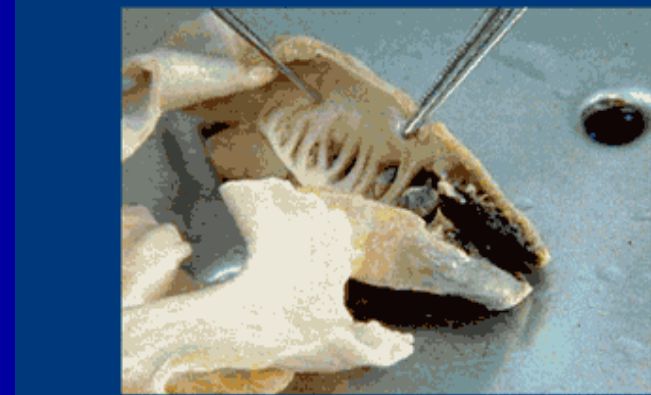
ЧПЭХО-КГ - МЕТОД ВЫБОРА ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОВ В УШКЕ ЛПТ

- Причина ИИ при ФП - тромбоз ЛПТ, и ушка ЛПТ



- чувствительность - 92%
- специфичность - 98%
- визуализация тромба
- размеры тромба
- выявление флотирующих участков тромба
- оценка степени СЭ
- оценка гемодинамики ушка ЛПТ (ПСК и ФВ ушка ЛПТ)

Патогенез тромбоза ушка ЛПТ при МА



- **Триада Вирхова:**

- 1) стаз крови

- 2) дисфункция эндотелия

- 3) гиперкоагуляция

- **Анатомические особенности ушка ЛПТ:**

- узкая конусовидная форма,

- неровность внутренней поверхности (гребенчатые мышцы и мышечные трабекулы)

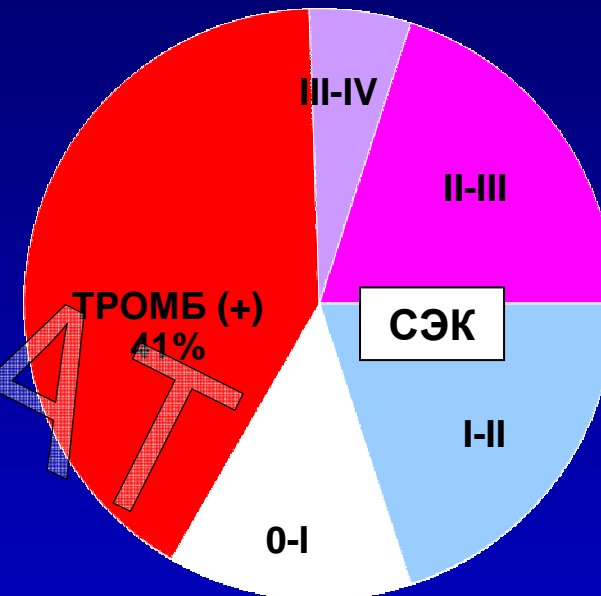
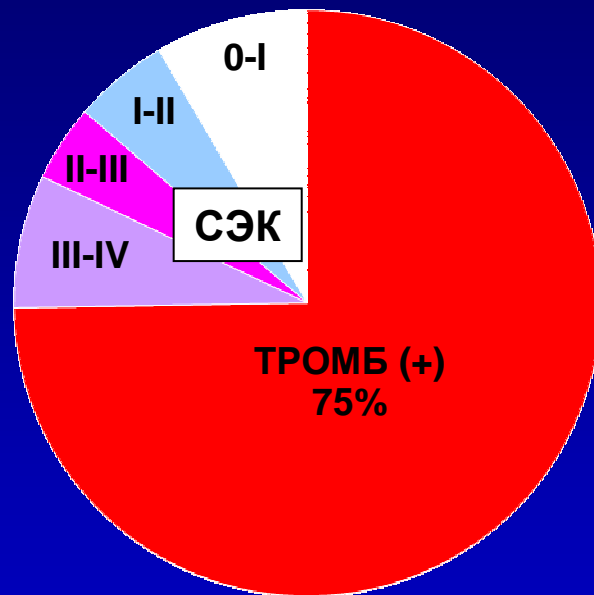
ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АВК У БОЛЬНЫХ ФТП

- 126 больных с ФТП, CHADS₂=1,7±1,3
- 5 лет терапии АВК
- Всего:16 НМК (5 фатальных, 8 не фат., 3 ТИА)
- В среднем ИИ- 2,6%/год, Первичн.-1,2%/год, Повторн.-2%/год



□ Через 1 год терапии АВК почти у половины больных ФТ исчезает тромб из ушка ЛП

Е.С. Кропачёва, и соав. 2004



**Больные ФТ
(высокий риск ТЭ)**

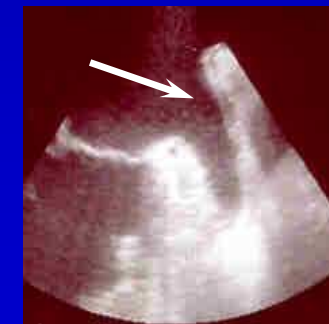
n=100

ИИ/СЭ - 1% в год

Б.гемор. - 2% в год



Исходно



Через 12 месяцев АВК

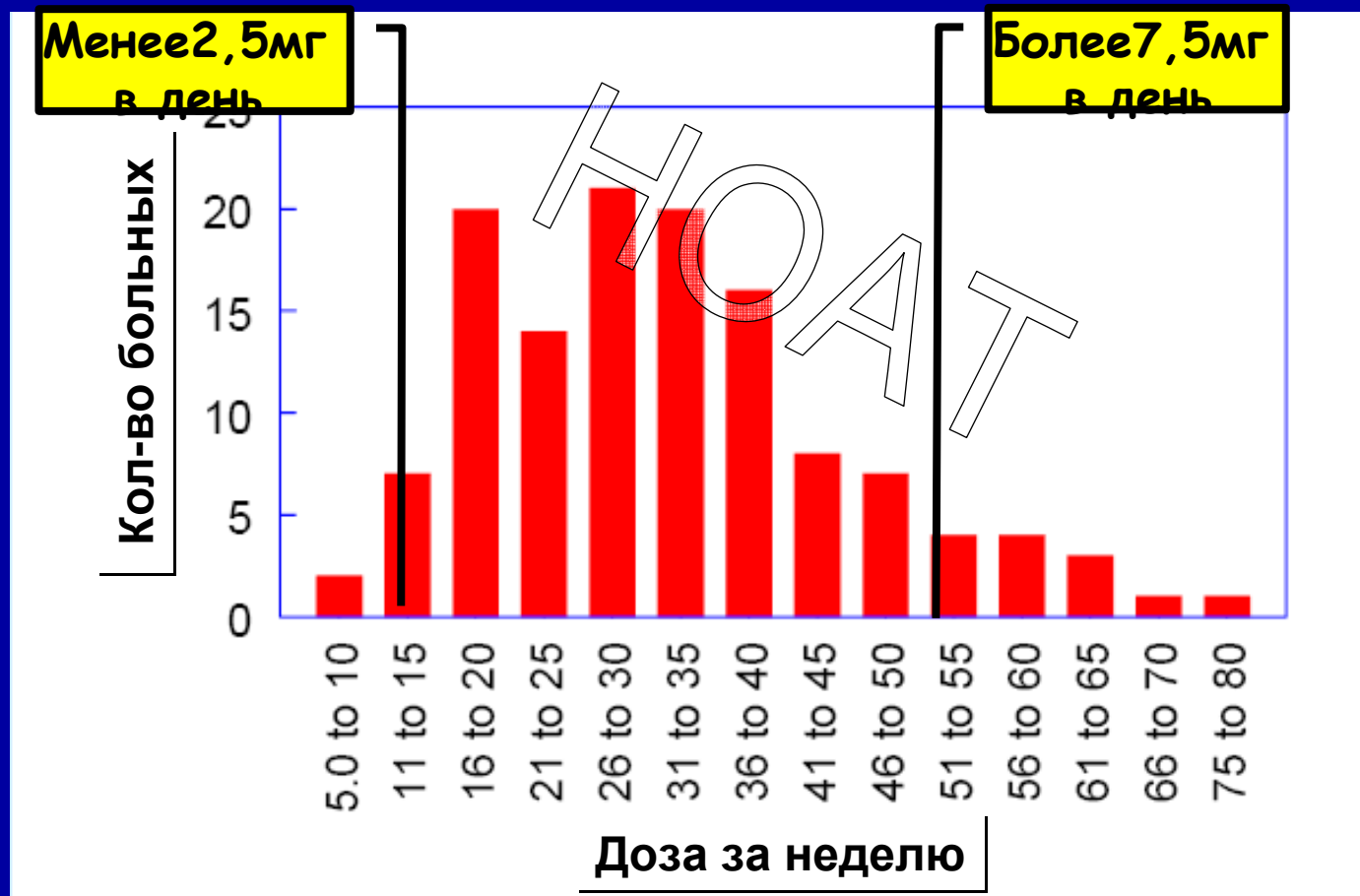
ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ



Adapted from Caplan LR. Stroke. Ciba-Geigy Clinical Symposia 1988;40(4):6.

- чаще кардиоэмболическое происхождение
- тем не менее, 25% ИИ при МА имеют атеротромботическую природу: атеросклероз сосудов головного мозга, атероматоз аорты (*Bogousslavsky J, et al, 1990; Miller VT et al, 1993*)
- примерно 50% пожилых больных МА страдают АГ
- 12 % пожилых больных МА имеют атеросклероз сонных артерий

Пациенты различаются по величине поддерживающей дозы варфарина

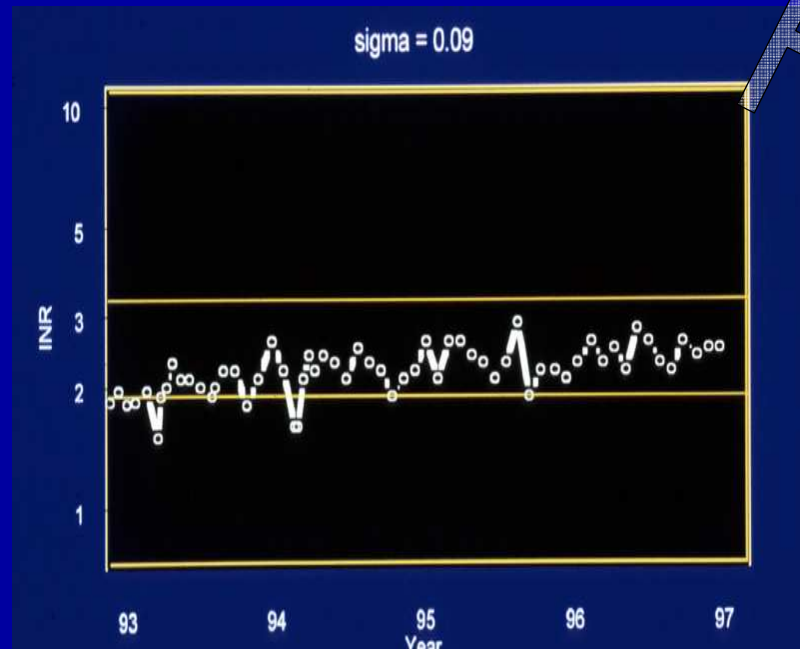


ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА

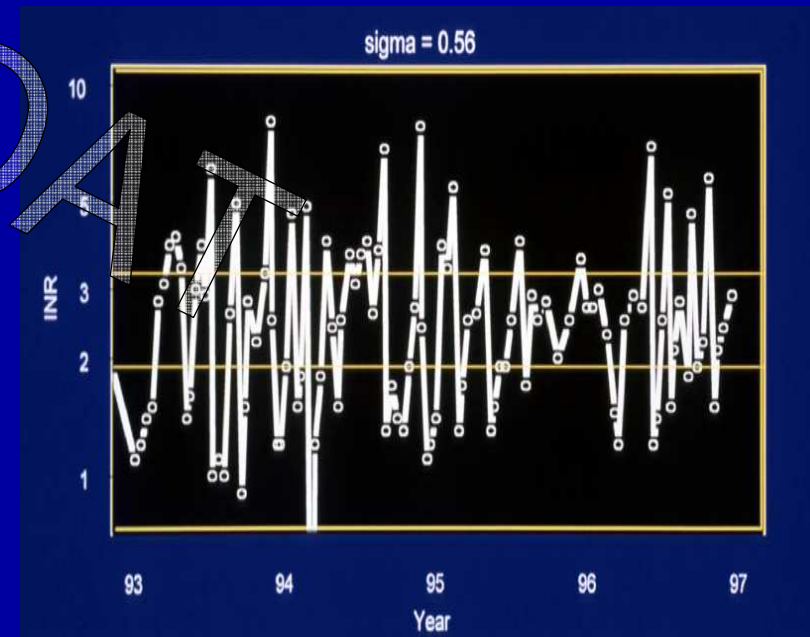


Е.С.Кропачёва, и соав.2009

Больной с низкой вариабельностью МНО



Больной с высокой вариабельностью МНО



**Полученные результаты
свидетельствуют о том, что
существуют индивидуальные
(генетические) особенности,
определяющие чувствительность
пациента к варфарину**

Фармакокинетика

Цитохром P4502C9 (CYP2C9)

- Метаболизм варфарина

Носительство полиморфизмов CYP2C9 снижает метаболизм варфарина

- *1/*1 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ выше средней)
- *1/*2 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ средняя)
- *1/*3 - сниженный метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*2 - плохой метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*3 - очень плохой метаболизм (доза ВАРФ намного ниже средней)

Фармакодинамика

Витамин К эпоксид редуктаза (VKORC1)

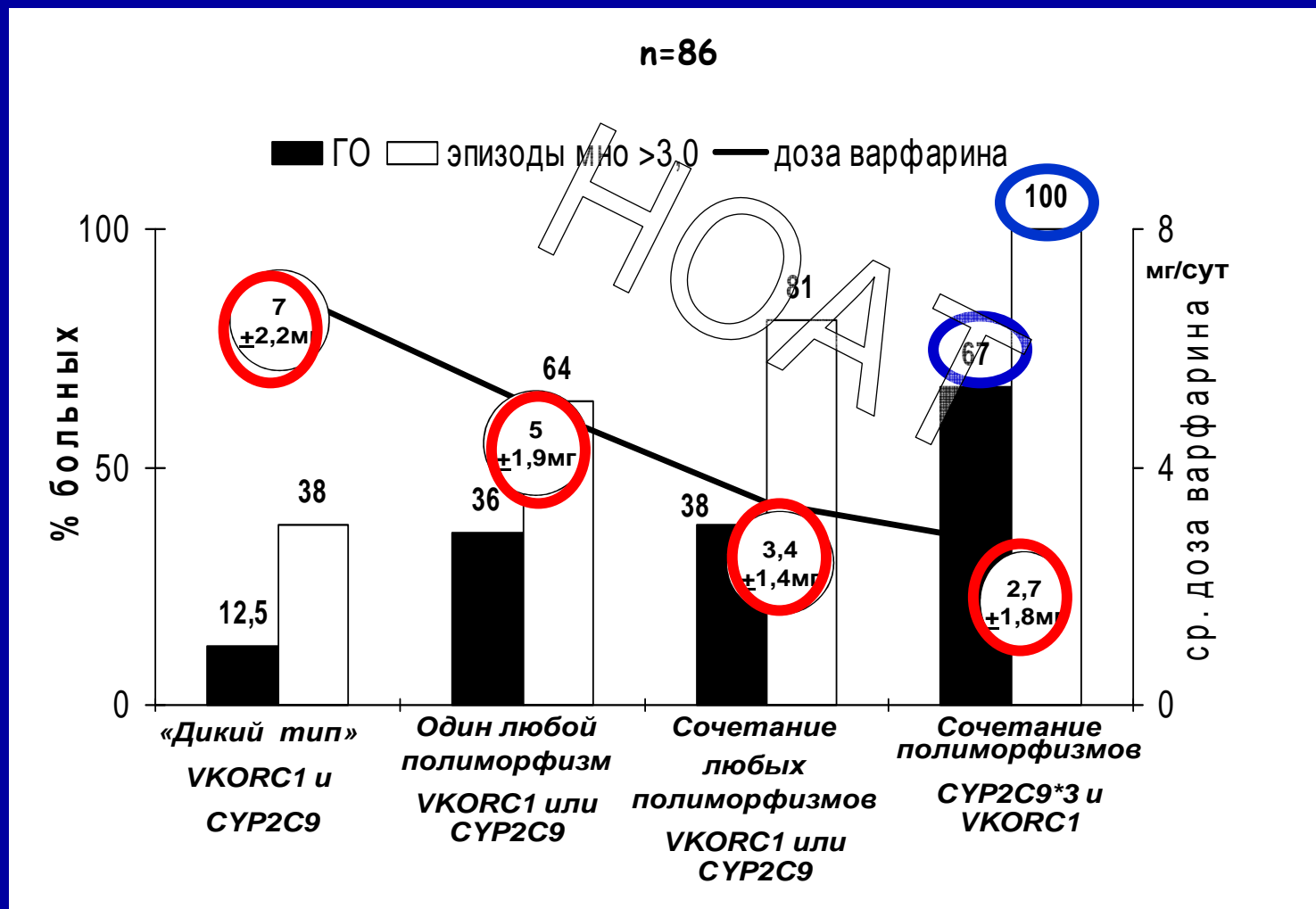
- Молекула-мишень
- Кодирует регенерацию вит. К

Носительство полиморфизмов генов промоторной зоны снижает синтез витамин К эпоксид редуктазы

VKORC1

- GG - больше белка (доза ВАРФ выше средней)
- GA - меньше белка (доза ВАРФ средняя)
- AA - ещё меньше белка (доза ВАРФ ниже средней)

ЧЕМ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НОСИТЕЛЬСТВО ПОЛИМОРФИЗМОВ *VKORC1* и *CYP2C9*



Рекомендации FDA по дозам варфарина в США, февраль 2010

VKORC1 -1639	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

✓ Кроме этого, необходимо учитывать возраст, пол и сопутствующую терапию



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof (Germany), Gregory Y. H. Lip (UK), Ulrich Schotten (The Netherlands), Irene Savelieva (UK), Sabine Ernst (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Nawwar Al-Attar (France), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Prendergast (UK), Hein Heidbuechel (Belgium), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Dan Atar (Norway), Paolo Colonna (Italy), Raffaele De Caterina (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Magnus Heldal (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Philippe Kolh (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Piotr Ponikowski (Poland)

ISSN 1728-8800

Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу

HOAT
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ

Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

Российские рекомендации

Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов
и Национального общества по атеротромбозу

«Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009; 8(6)
Приложение 6

Обновлены в 2011 году

Москва 2009



Всероссийское научное общество кардиологов



Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

ПРОЕКТ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г.

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель: проф. Сулимов В.А. (г. Москва).

Члены рабочей группы:

проф. Голицын С. П. (г. Москва), проф. Панченко Е. П. (г. Москва), проф. Попов С. В. (г. Томск), член-корр. РАМН, проф. Ревинвили А. Ш. (г. Москва), проф. Шубик Ю. В. (г. Санкт-Петербург).

Экспертный совет:

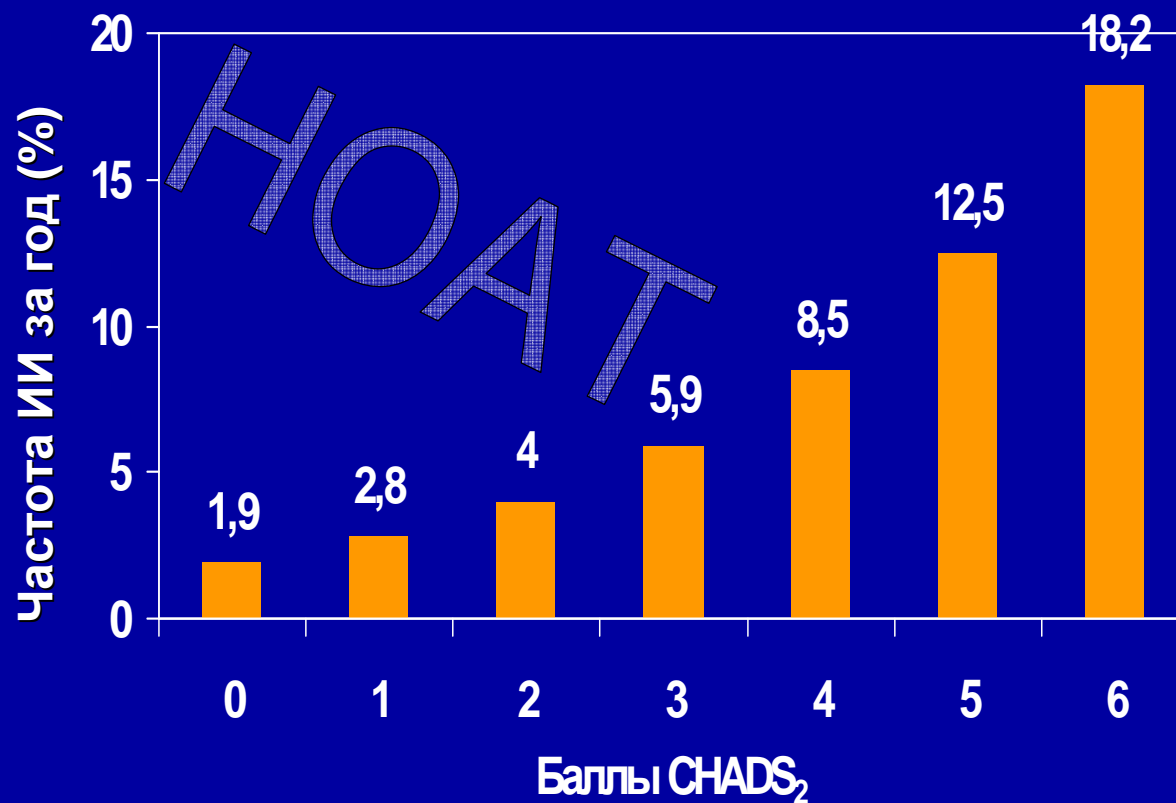
К.м.н. Благова О.В. (г. Москва); проф. Галявич А.С. (г. Казань); к.м.н. Гиляров М.Ю. (г. Москва); проф. Дощицын В.Л. (г. Москва); д.м.н. Дупляков Д.В. (г. Самара); д.м.н. Зенин С.А. (г. Новосибирск); проф. Канорский С.Г. (г. Краснодар); проф. Карпов Ю.А. (г. Москва); к.м.н. Кропачева Е.С. (г. Москва); проф. Мазур Н.А. (г. Москва); проф. Матошин Г.В. (г. Красноярск); д.м.н. Медведев М.М. (г. Санкт-Петербург); к.м.н. Михайлов С.П. (г. Екатеринбург); проф. Недоступ А.В. (г. Москва); проф. Новикова Н.А. (г. Москва); к.м.н. Новикова Т.Н. (г. Санкт-Петербург); д.м.н. Рычков А.Ю. (г. Тюмень); к.м.н. Соколов С.Ф. (г. Москва); проф. Татарский Б.А. (г. Санкт-Петербург); проф. Шварц Ю.Г. (г. Саратов); д.м.н. Явелов И.С. (г. Москва).

Научное редактирование: д.м.н. Явелов И.С. (Москва).

Компьютерная верстка: Долгов Д.Ю.

Факторы риска ишемического инсульта. Шкала CHADS₂

ФР	Баллы
ХСН	1
АГ	1
Возраст ≥ 75	1
Диабет	1
ИИ/ТНМК	2



Если сумма баллов по шкале
CHA₂DS₂ ≥ 2

НООАТ



показано назначение оральных
антикоагулянтов



Сравнение шкал CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂VASc

CHA ₂ DS ₂		CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Факторы риска	Баллы	Факторы риска	Баллы
ХСН	1	ХСН	1
АГ	1	АГ	1
Возраст ≥75	1	Возраст ≥75	2
Диабет	1	Диабет	1
ИИ/ПНМК/СЭ	2	ИИ/ПНМК/СЭ	2
		Сосудистое заболевание (ИМ в анамнезе, АПАНК, АБ в аорте)	1
		Возраст 65-74 лет	1
		Женский пол	1
Максимальная сумма	6	Максимальная сумма	9


Если сумма баллов по шкале
CHADS₂ = 0-1

НОАТ
↓

оцените риск ИИ/ТЭ по шкале
CHA₂DS₂VASc

Если сумма баллов по шкале
CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

ПРОПАТ



показано назначение оральных
антикоагулянтов



Риск кровотечений

1. Риск кровотечений у пожилых, по результатам последних исследований, стал меньше - 0,1-0,6% в год
2. Риск падений, как ФР кровотечений преувеличен (нужно упасть >300 раз за год, чтобы риск кровотечений превысил пользу от АВК)
3. Риск кровотечений на аспиристине и АВК близкий, особенно у пожилых

Mant et al, Lancet 2007;370:493-503.



Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ФП БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc	Антитромботическая терапия
≥2 баллов	АВК
1 балл	АВК или Аспирин 75-325 мг. АВК - предпочтительней
0 баллов (нет ФР)	Асп 75-325 мг или без АТТ Предпочтительней без АТТ

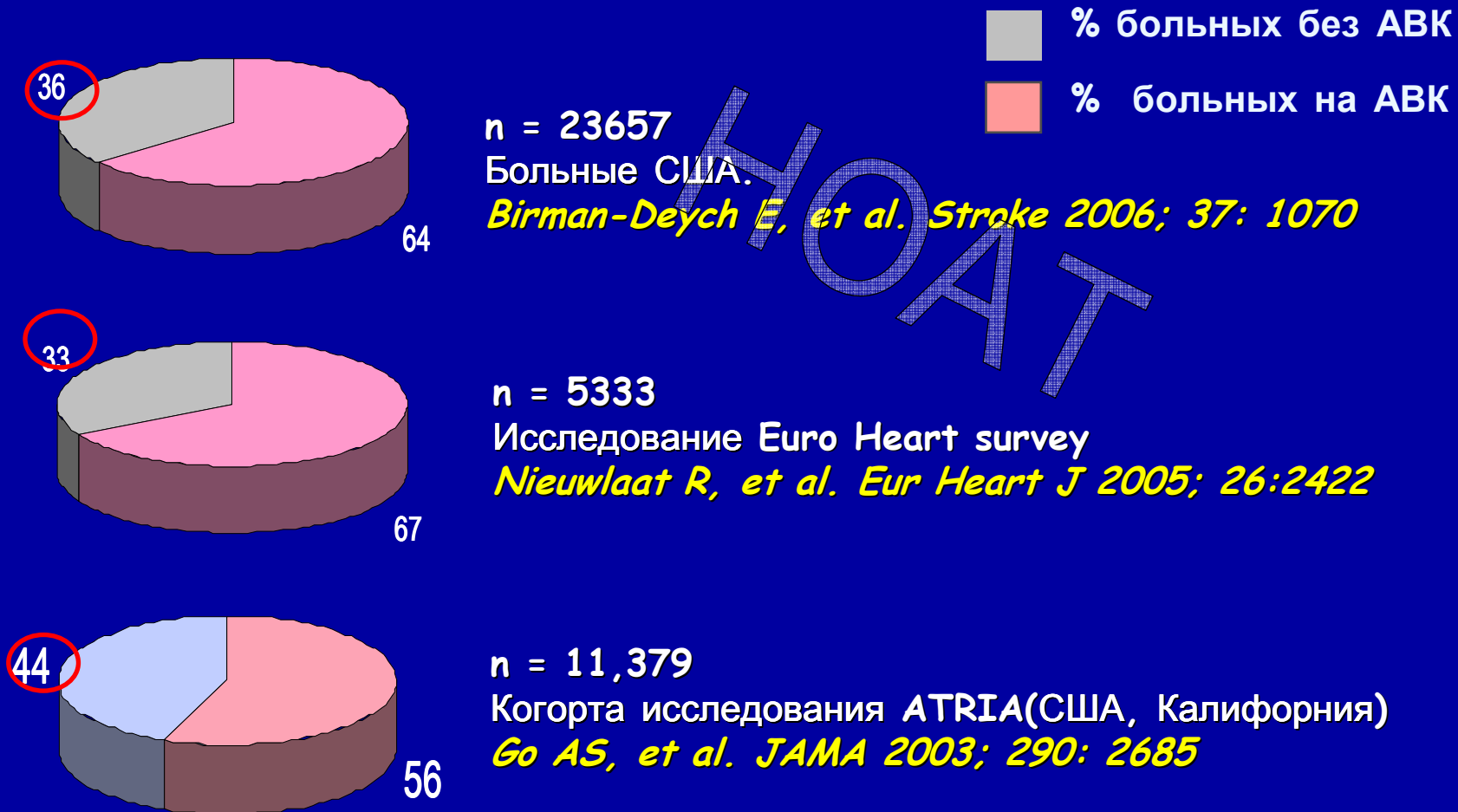
Узкое терапевтическое окно варфарина



Fuster V, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1231-1265.

Насколько часто в реальной
жизни принимают варфарин
больные мерцательной аритмией?

НАЗНАЧЕНИЕ АВК БОЛЬНЫМ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (частота выписки рецептов)



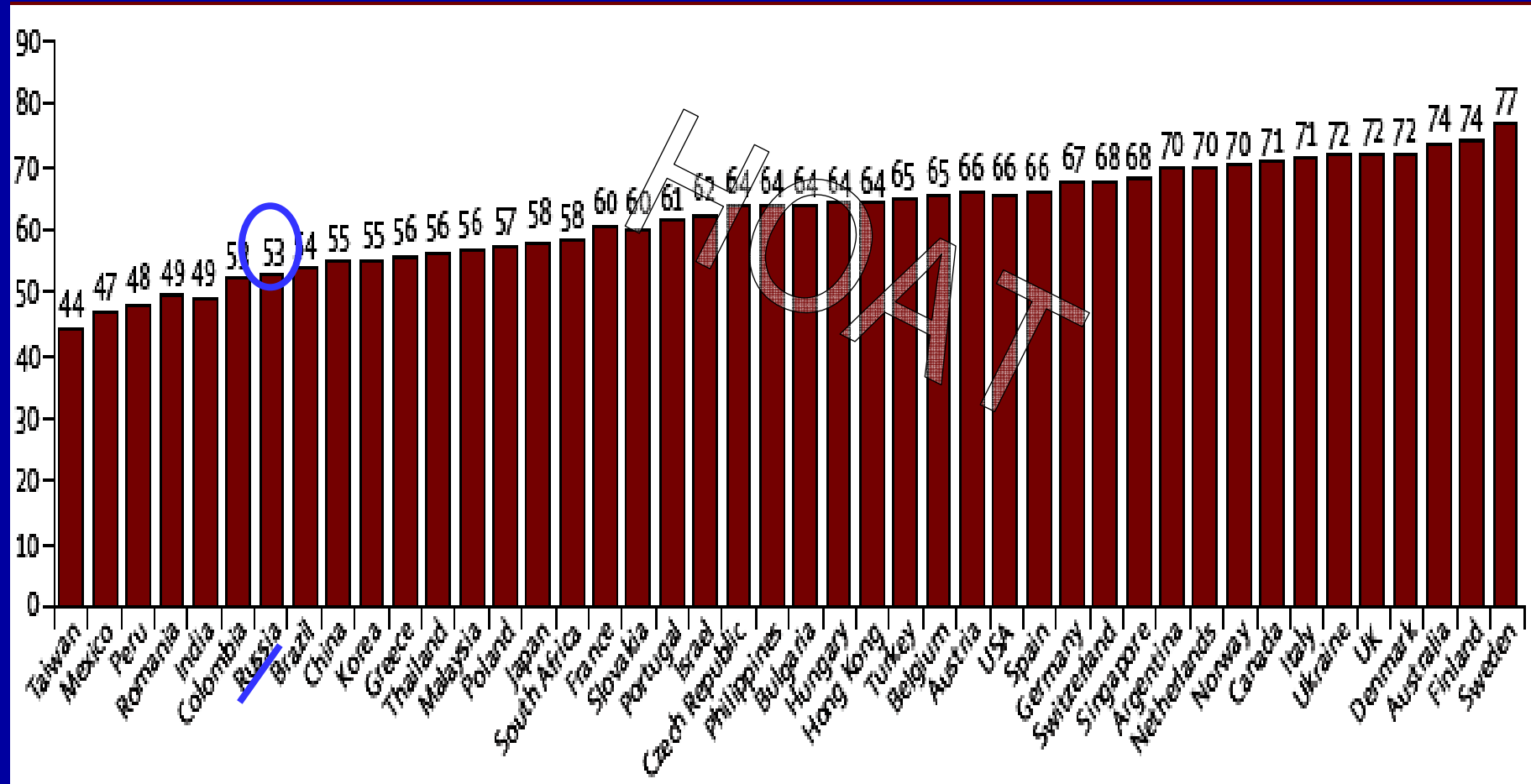
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (≥ 2 баллов по шкале CHADS₂)

Российские данные регистра RecordAF, 2011, n=487



С.П.Голицын, 2011

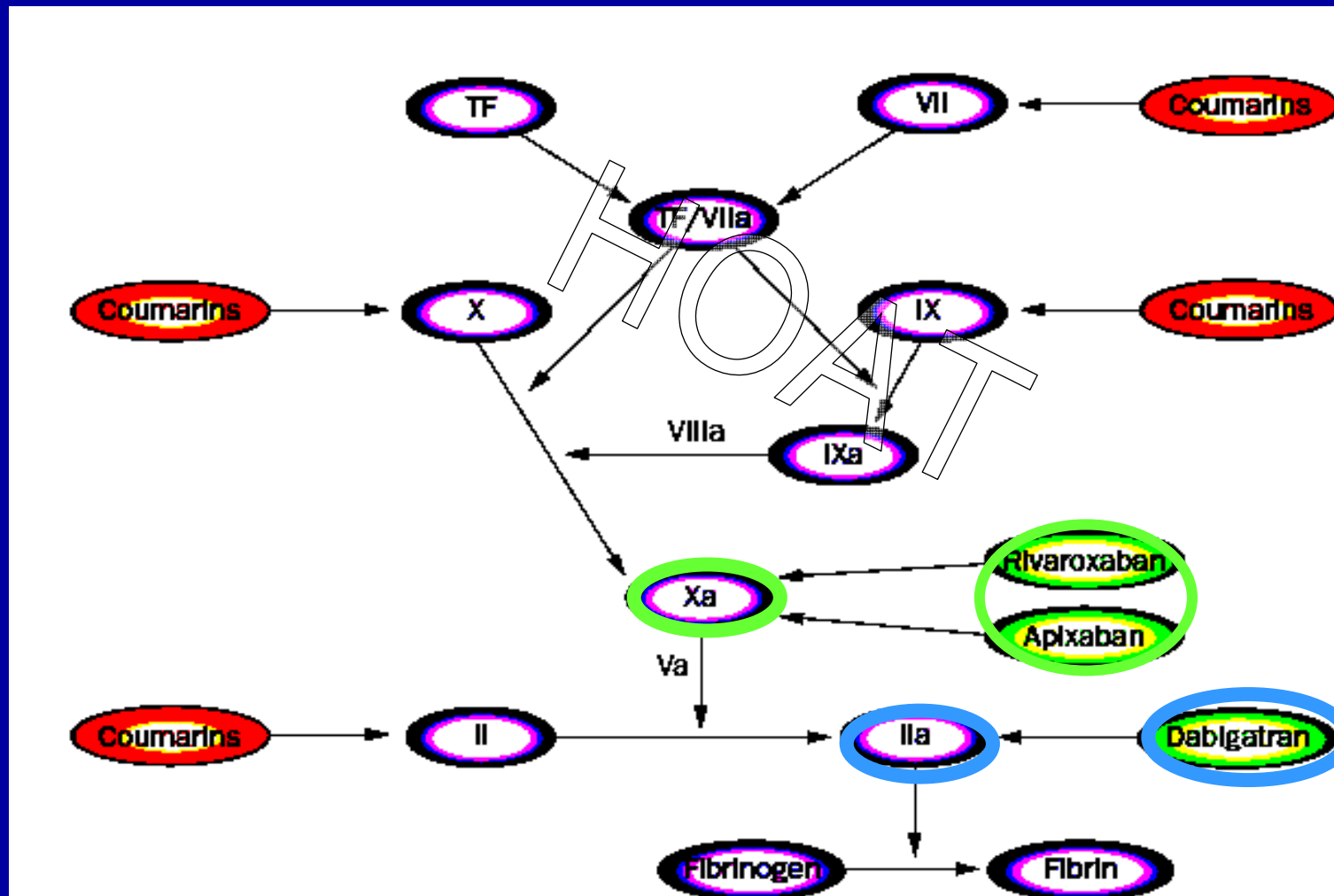
Распределение стран-участников исследования RELY по % измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон (2,0-3,0)



Ограничения антагонистов витамина К

1. Узкое терапевтическое окно
2. Недостаточно предсказуемый ответ
3. Генетические особенности, определяющие чувствительность в АВК (полиморфизм генов *CYP2C9* и *VKORC1* у 30% европейцев)
4. Взаимодействие с пищей и лекарствами
5. Необходимость постоянного лабораторного контроля
6. Медленное наступление антикоагулянтного эффекта
7. После отмены АВК антикоагулянтный эффект длится долго
8. Снижение синтеза антикоагулянтов: протеинов С и S
9. Резистентность к варфарину (редко, у 1% больных)

Старые и новые пероральные антикоагулянты. Действие на каскад коагуляции

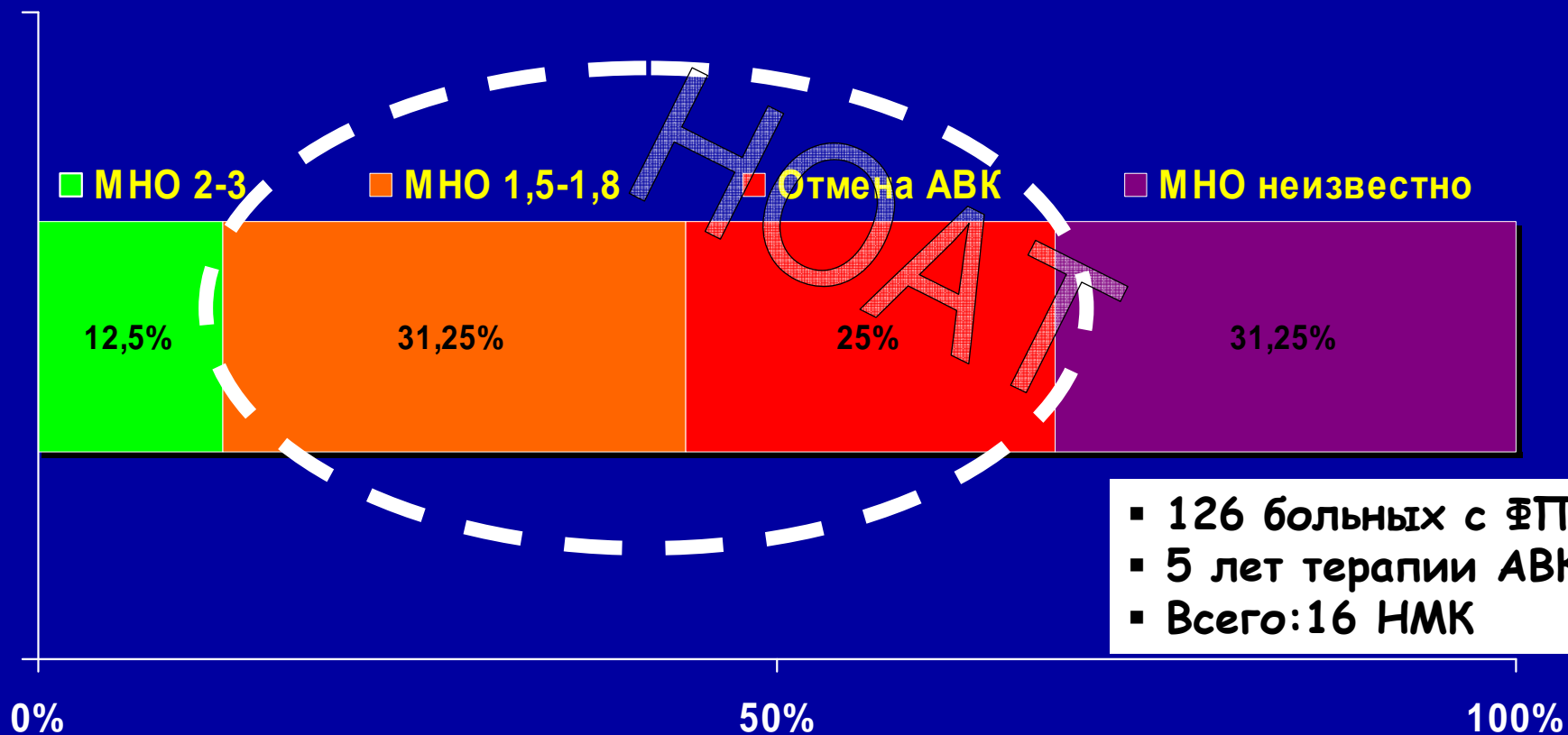


РЕЗЮМЕ

1. Антикоагулянтная терапия должна быть неотъемлемой частью терапии пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий
2. Половина ИИ у больных МА АВК происходит при отмене АВК или субтерапевтических значениях МНО
3. Аспирин не может заменить антикоагулянты у больных МА с факторами риска ТЭ
4. Появились «новые» антикоагулянты с прицельным ингибированием одного фактора свёртывания крови (Ха и тромбин)
5. **Высока вероятность индивидуализации длительной антикоагулянтной терапии**

❑ Более 50% ИИ случилось в период отмены АВК или при субтерапевтических значениях МНО

Важно не только назначить АВК, но и добиваться адекватной антикоагуляции (МНО 2,0-3,0)



МНО перед развитием ИИ/ТИА



Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED

Буква*	Клиническая характеристика	Число баллов
H ypertension	Гипертония	1
A bnormal renal or liver function	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу за каждое)	1 или 2
S troke	Инсульт	1
B leeding	Кровотечение	1
L abily INRs	Лабильное МНО	1
E lderly (≥ 65 years)	Возраст ≥ 65 лет	1
D rugs or alcohol	Некоторые лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

* Первые буквы английских названий

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. Chest 2010; March 18 [Epub ahead of print].



Шкала оценки риск кровотечений HAS-BLEED

Сумма баллов по шкале HAS-BLEED ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений

Полиморфизмы генов, ассоциированные с повышением чувствительности пациента к варфарину

Аллели	Европейцы (США) n=838*	Афроамериканцы* n=153	Московская популяция (пациенты МА и ВТ), n=183**
Полиморфизмы CYP2C9, ассоциированные с нарушением метаболизма S-изомера варфарина			
CYP2C9*2 C>T	13,1%	5,2%	8%
CYP2C9*3 A>C	6%	1%	13%
Полиморфизмы 1-й субъед. vit-Кэпоксидредуктазы ← молекулы мишени варфарина (VKORC1)			
VKORC1 861 C>A	36%	8,8%	
VKORC1 3673 G>A	36,6%	9,5%	51%
VKORC1 5808 T>G	25,1%	4,6%	
VKORC1 6853 G>C	37%	24,3%	
VKORC1 9041G>A	39,4%	51,3%	
F2Thr165 Met	13,3%	1,3%	

*Gage, Eby et al. Clin pharm Therap. 2008.

**Ю.А.Мухеева, Н.М.Воробьева и соав. 2006; 2010



Guidelines for the management of atrial fibrillation

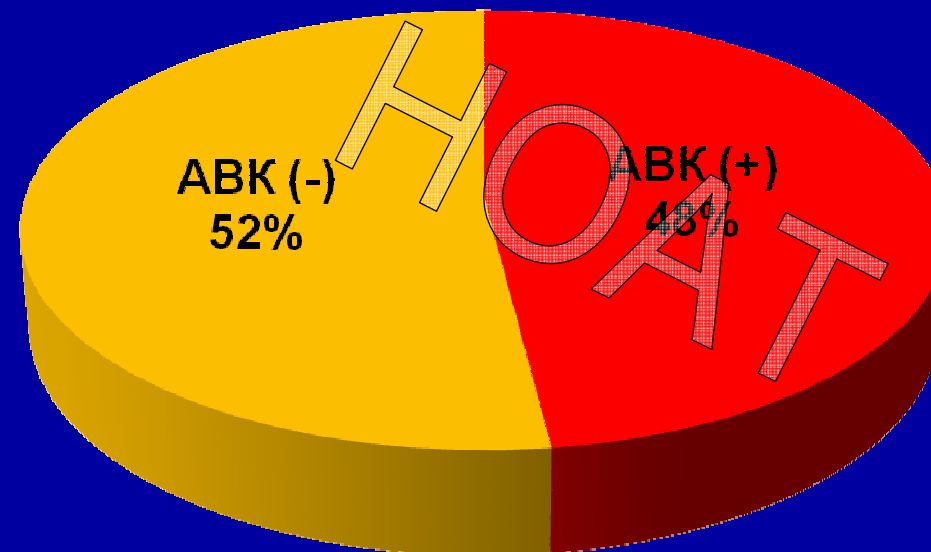
The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ФП БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc	Антитромботическая терапия	Альтернативный вариант лечения*
≥2 баллов	АВК	Если сумма баллов по шкале HAS-BLED= 0-2 <u>Дабигатран 150мгх2р</u> (т.к. >ЭФ, <в/череп. кр., и =Б.Кр.) Если сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥3 <u>Дабигатран 110Х2р</u> (т.к. =ЭФ и < в/череп. и Б.Кров.)
1 балл	АВК или Аспирин 75-325 мг. АВК - предпочтительней	<u>Дабигатран 110мгХ2р</u> , (т.к.=ЭФ и < в/череп. и Б.кров. vs варфарина и, вероятно, vs аспирина)
0 баллов (нет ФР)	Асп 75-325 мг или без АТТ Предпочтительней без АТТ	

*- после регистрации препарата для профилактики ИИ/ТЭ у больных с ФП

52% больных, перенесших ИИ/ТИА на фоне фибрилляции предсердий, не получают антагонистов витамина К



Больные с ФП, перенесшие ИИ/ТИА