

Антитромбозна терапия при възрастни

Проф. д-р Снежана Тишева, дмн, FESC
МУ-Плевен

Епидемиология

Възрастта е сърдечно-съдов рисков фактор , а коронарната болест /ИБС/ е най-честата причина за смърт при възрастни. Същевременно гериатричната популация в страни от Европа и Северна Америка в.т.ч. в България, бързо се разраства. В 2020 г., относителния дял на популацията над 80 се очаква да бъде между 3.7% и 7.5%



Известно е, че:

- ▶ Антитромбозната терапия е насочена към лечение и превенция на исхемичните инциденти при пациенти с различни форми на атеросклероза.
- ▶ Успехът на антитромботичната фармакотерапия при възрастни хора е доказан , но възрастните са много по-податливи на страничните ефекти на антитромбозните средства.

Известно е, че:

- ▶ Антитромбозната терапия е важна при заболявания с тромботичен потенциал, които увеличават своята честота експоненциално с възрастта. Ето защо изясняването на стратегията на антитромбозната терапия при възрастни пациенти има ключово значение.

БИОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

- ▶ Възрастовите промени в хемостазата най-общо се изразяват в това ,че балансът е нарушен поради намалената фибринолитична активност.
- ▶ Промените в самия тромбоцит водят до повишена тромбоцитна реактивност. Повишената тромбоцитна активност(ТА) корелира с повишено ниво на тромбоцитните фосфолипиди и повишеното трансмембранно сигнализиране.
- ▶ Повишената тромбоцитна активност се влияе от различни фактори с увеличаване на възрастта. Дегенерация на съдовата стена, ендотелна дисфункция имат ключова роля за повишаване на ТА и артериалната тромбоза при възрастни.

Фактори променящи ТА

Coagulation proteins

Fibrinogen

↑

Factor V

↑

Factor VII

↑

Factor VIII

↑

Factor IX

↑

Factor XII

↑

High-molecular weight
kininogen

↑

Prekallikrein levels

↑

Anticoagulant proteins

Antithrombin III

↓ ♂; ↑ ♀

Protein C

= ♂; ↑ ♀

Protein S

= ♂; ↑ ♀

Tissue factor pathway
inhibitor

↓ ♂; ↑ ♀

Fibrinolytic proteins

Plasmin

↓

Plasminogen activator
inhibitor-1

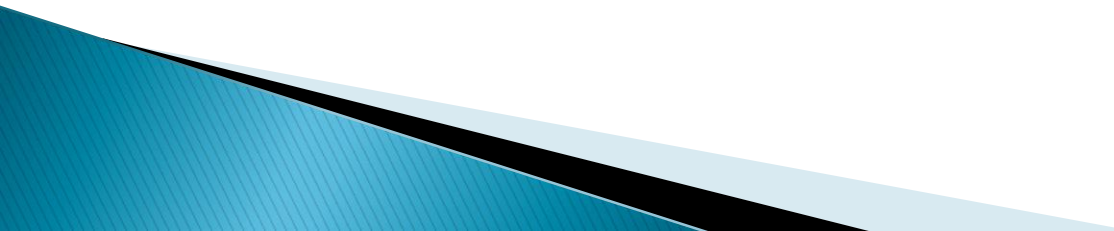
↑

D-dimer

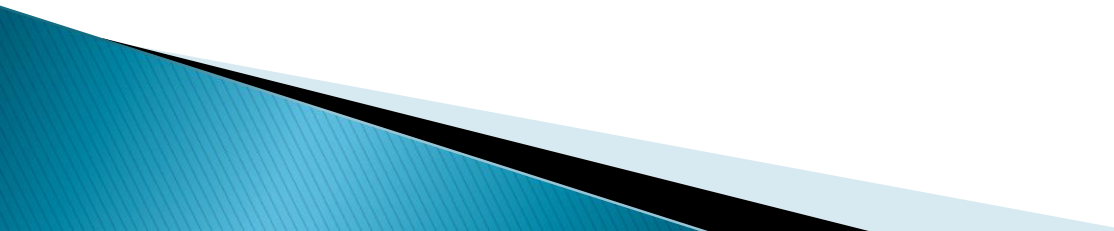
↑

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

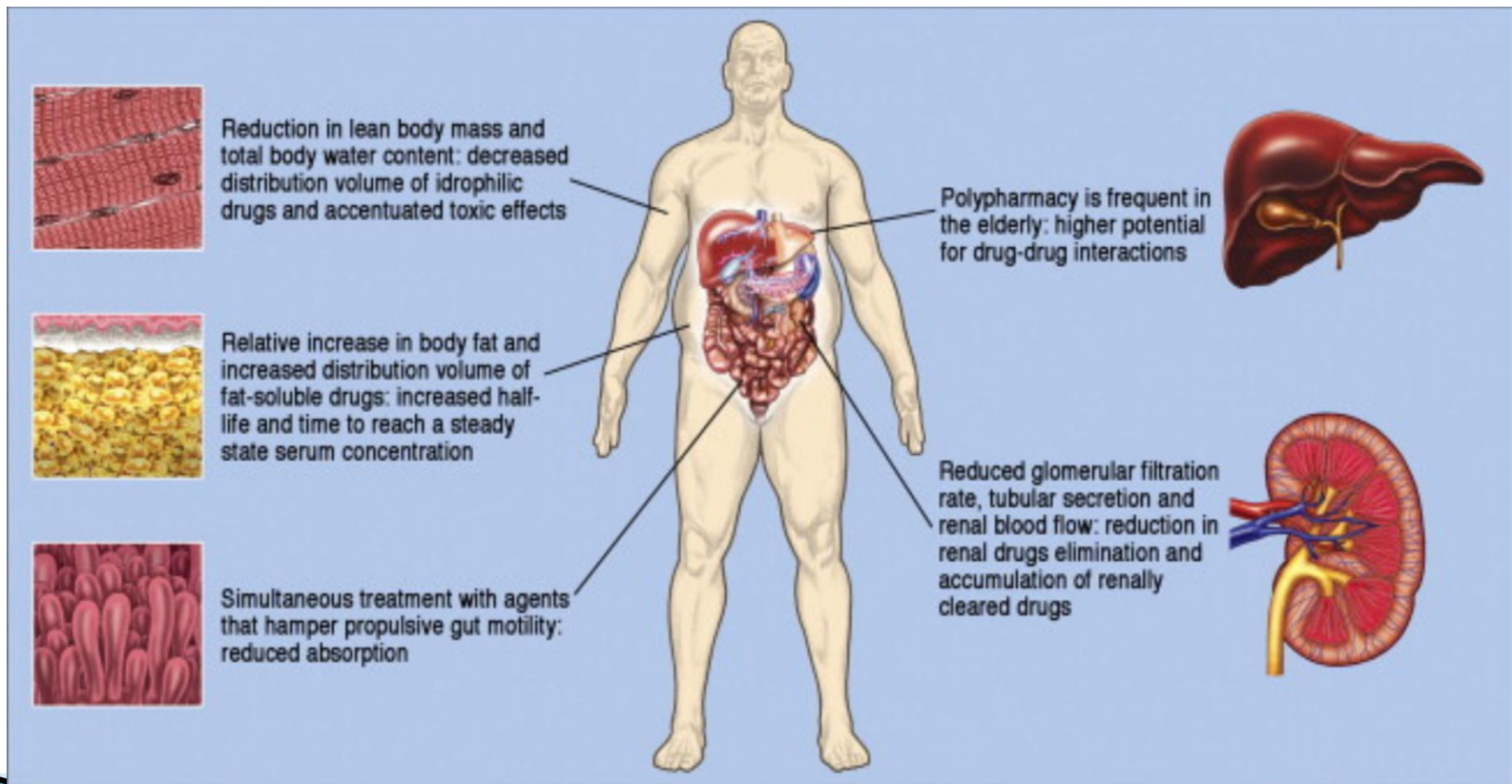
Няколко фармакологични съображения трябва да се имат предвид при назначаване на антитромбозна терапия при възрастни.

- От възрастта са зависими абсорбцията, разпределението, метаболизма и елиминацията на антитромбозните средства.
 - Полипрагмазията е честа при възрастни и съответно на това вероятността от междулекарствени взаимодействия нараства.
- 

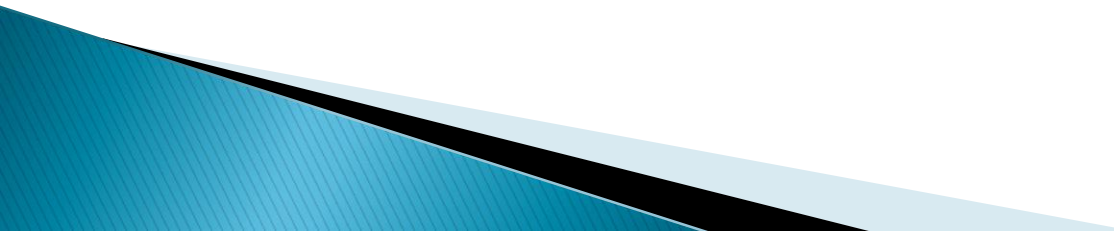
ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

- Ефектите на прилагания медикамент могат да се усилят или атенюират. Тези фармакокинетични и фармакодинамични влияния дават отражение върху ефикасността и безопасността на антитромботичната терапия при възрастни .
 - В допълнение свързаните с възрастта фармакодинамични промени водят до редукция на хомеостазните механизми
- 

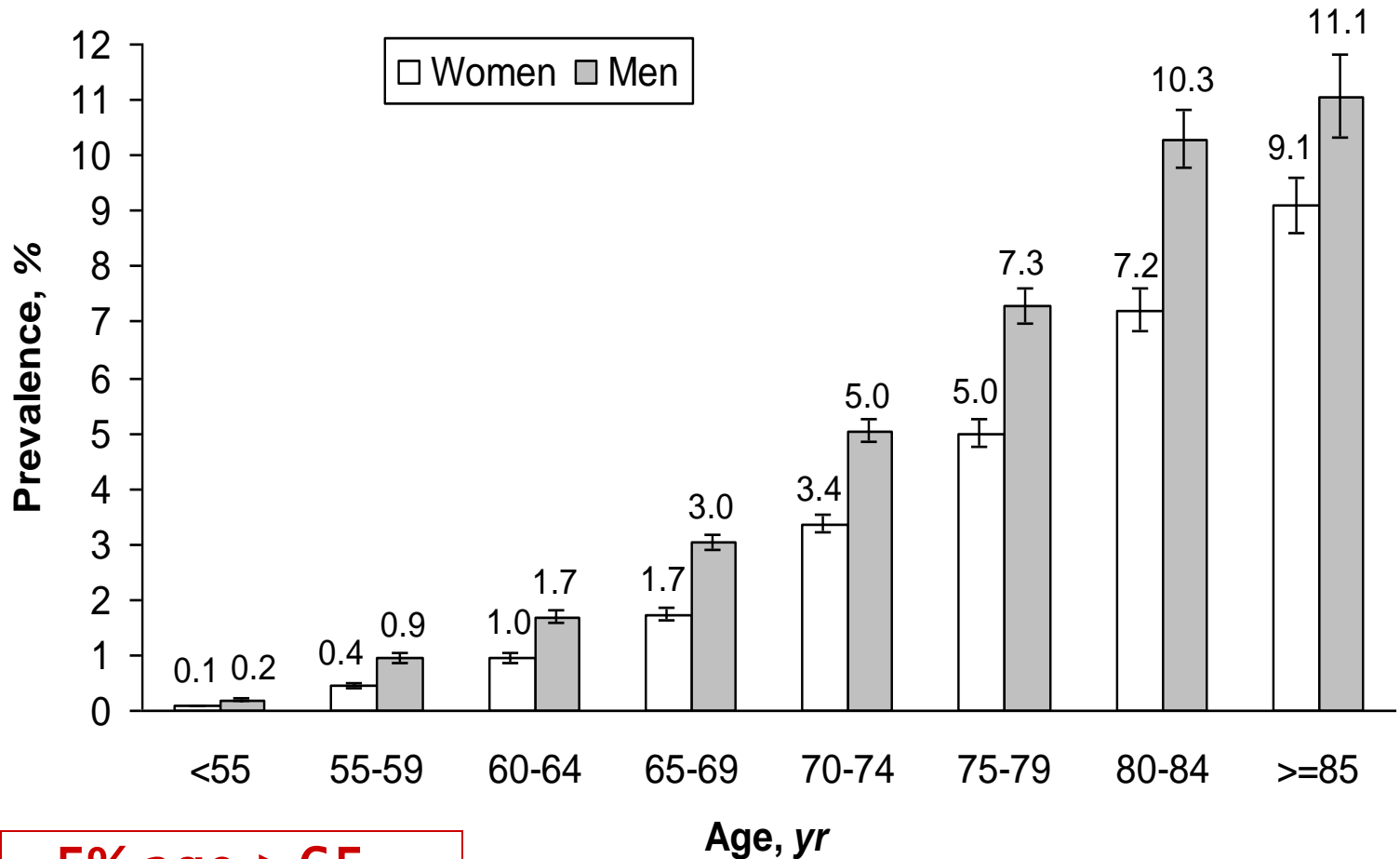
Механизми водещи до вариации в анти тромботичния ефект при възрастни



Основни проблеми при възрастните

1. Тромбоза и антикоагулация
 2. Лечение на ДВТ
 3. Стартиране и поддържане на антикоагулантната терапия
 4. Профилактика на тромбозите
- 

Честота на предсърдното мъждане според пола и възрастта



5% age >65
10% age >80

Препоръки за анти тромбозната терапия

Висок риск

- ▶ предишно ТІА/инсулт
- ▶ митрална стеноза
- 2 или повече :
 - ▶ възраст > 75
 - ▶ хипертония
 - ▶ диабет
 - ▶ ЛК дисфункция

**ОКА
INR 2-3**

Умерен риск

Повече от един
критерии

- ▶ възраст > 75
- ▶ хипертония
- ▶ диабет
- ▶ ЛК дисфункция

**ОКА 2-3
и ASA**

Нисък риск

- години ≤ 75 и допълнителни и рисков фактори

ASA

Увеличава се честотата на възрастните пациенти, подложени на интервенционално лечение

- ▶ В шведския регистър през последните 5 години пациентите с РСІ във възрастта над 80 са 37%
- ▶ Смъртността до края на първата година е около 12.3%

Аспирин

Няма чисти данни за страничните ефекти на Аспирин дори и в ниските дози при възрастни пациенти. Често те са резултати от субанализи в големите проучвания. Не е много ясно отношението полза /риск при възрастни пациенти при първична или вторична превенция.

Пациентите с повишен тромботичен риск имат повече ползи от Аспирин, но епизодите на мозъчни и ГИ кръвоизливи са повече и за това при тези с по-нисък тромботичен риск ползите са по-малко.

При преценка на риска Аспиринът се предписва за първична превенция според гайдлайните.

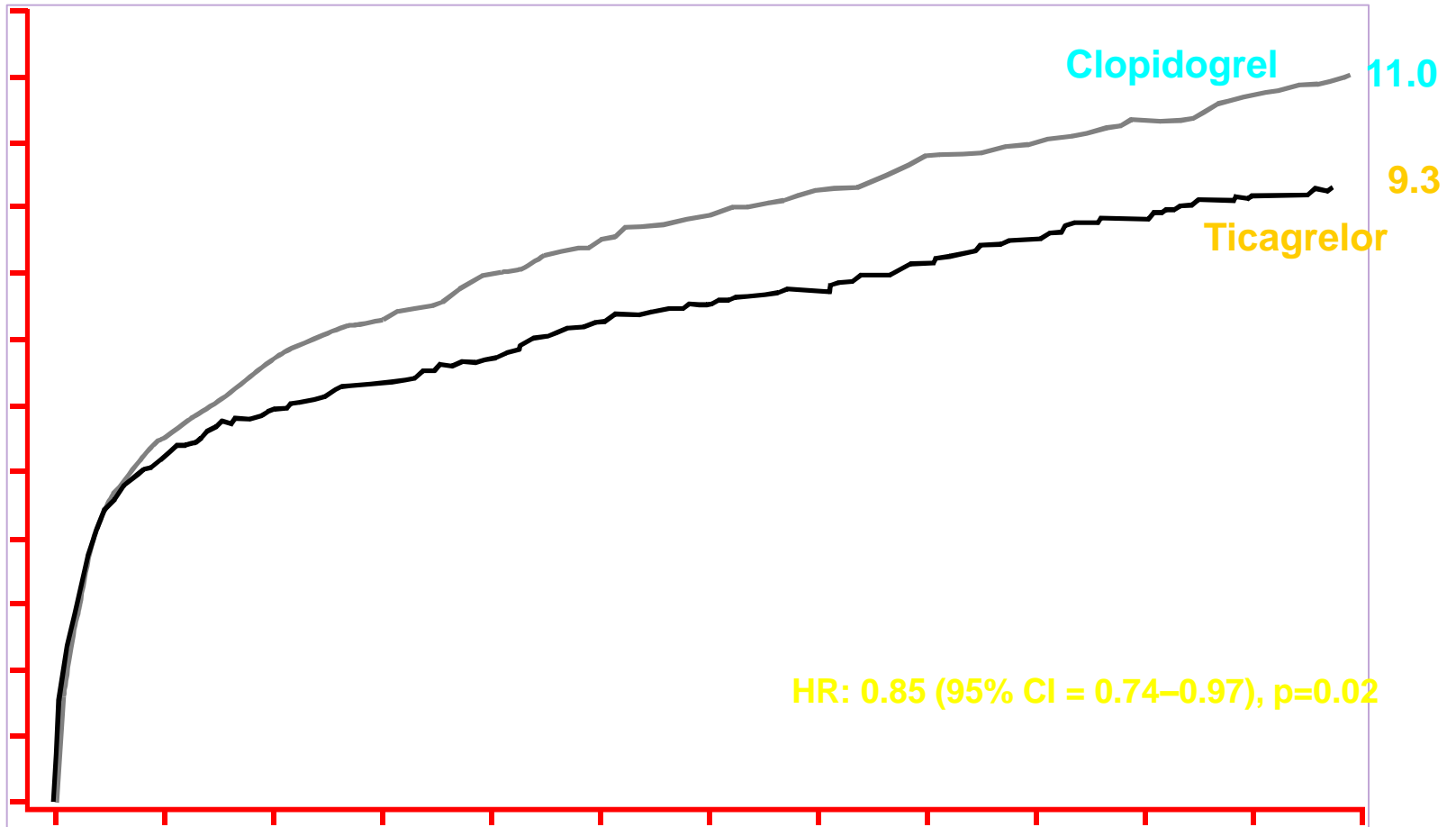
Аспирин

Метаанализите от Antiplatelet Trialists' Collaboration, върху 195 проучвания и 135 000 пациента aspirin-ът при вторична профилактика носи 22% редукция на риска от СС смърт, МИ и инсулт. Подобна е ползата при млади под 65 години и възрастни пациенти-над 65 години (19.4% с/у. 23.1%). Данните показват, че ниските дози Аспирин са толкова ефективни колкото и високите относно исхемичните инциденти, но са свързани с по-ниска честота на големите кръвоизливи. Според ACC/AHA и ESC ниски дози Аспирин се препоръчват при възрастни пациенти със стабилна ангина, ОКС, подлежащи на PCI при липса на контраиндикации.

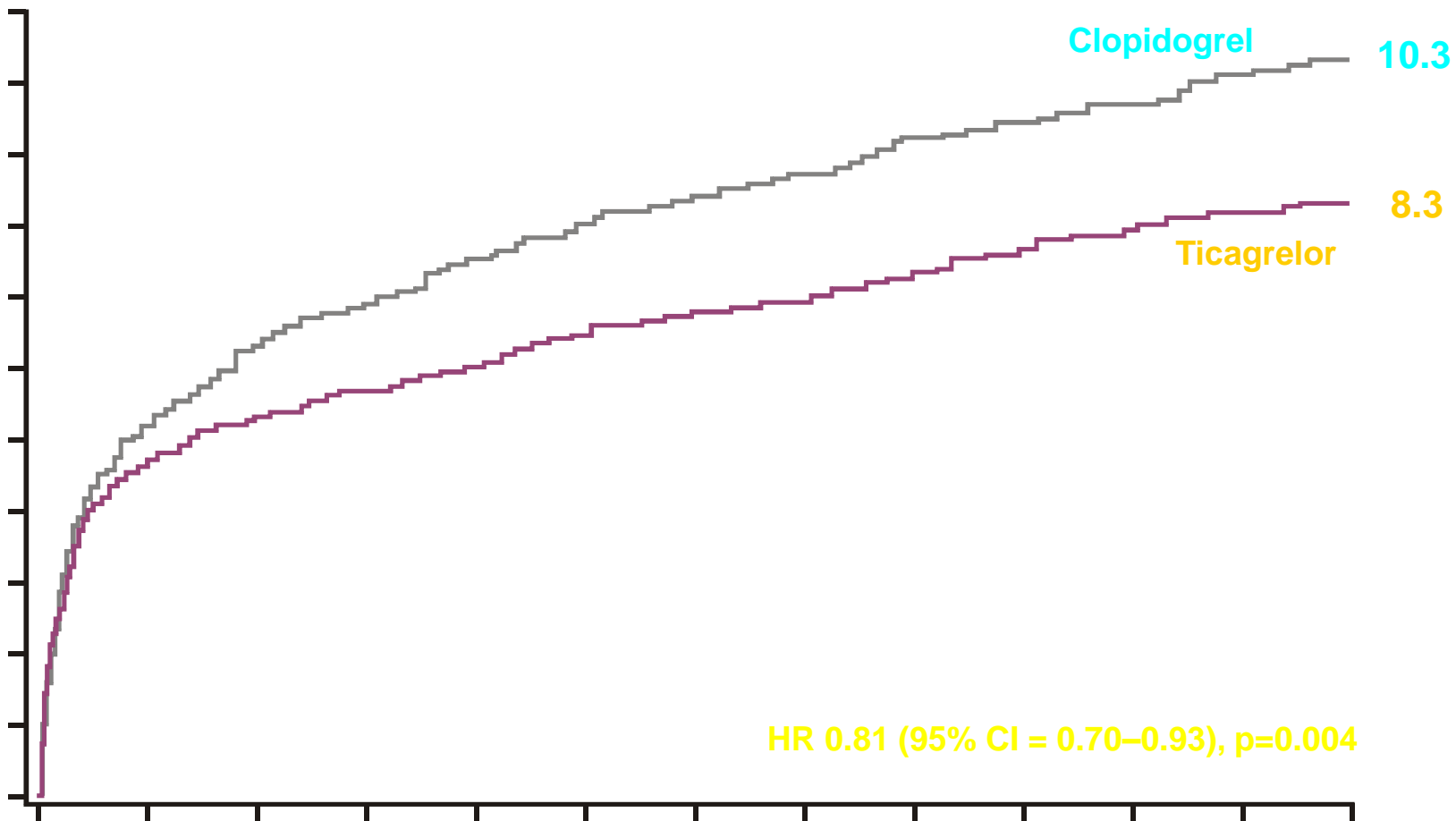
Adenosine diphosphate

P2Y₁₂ рецепторни антагонисти

Clopidogrel е алтернатива на аспирин за вторична превенция на исхемичните епизоди. При пациенти с ОКС и подлежаща РСІ, гайдлайните препоръчват clopidogrel и aspirin. В CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) комбинацията clopidogrel и aspirin постига 20% релативна редукция на комбинираната ССС, нефатален МИ и инсулт, но и 38% повишаване на комбинираните кръвоизливи за 1 година в сравнение с групата при която е приложен само aspirin



No. at
Ticagrelor 4,201
Clopidogrel 4,229 3,892



No. at risk	Time 1	Time 2	Time 3
Ticagrelor	2013	1912	3,802
Clopidogrel	2293	1908	3,841

AT-9 Chest Guidelines

For patients in the first year after an ACS who have undergone PCI with stent placement:

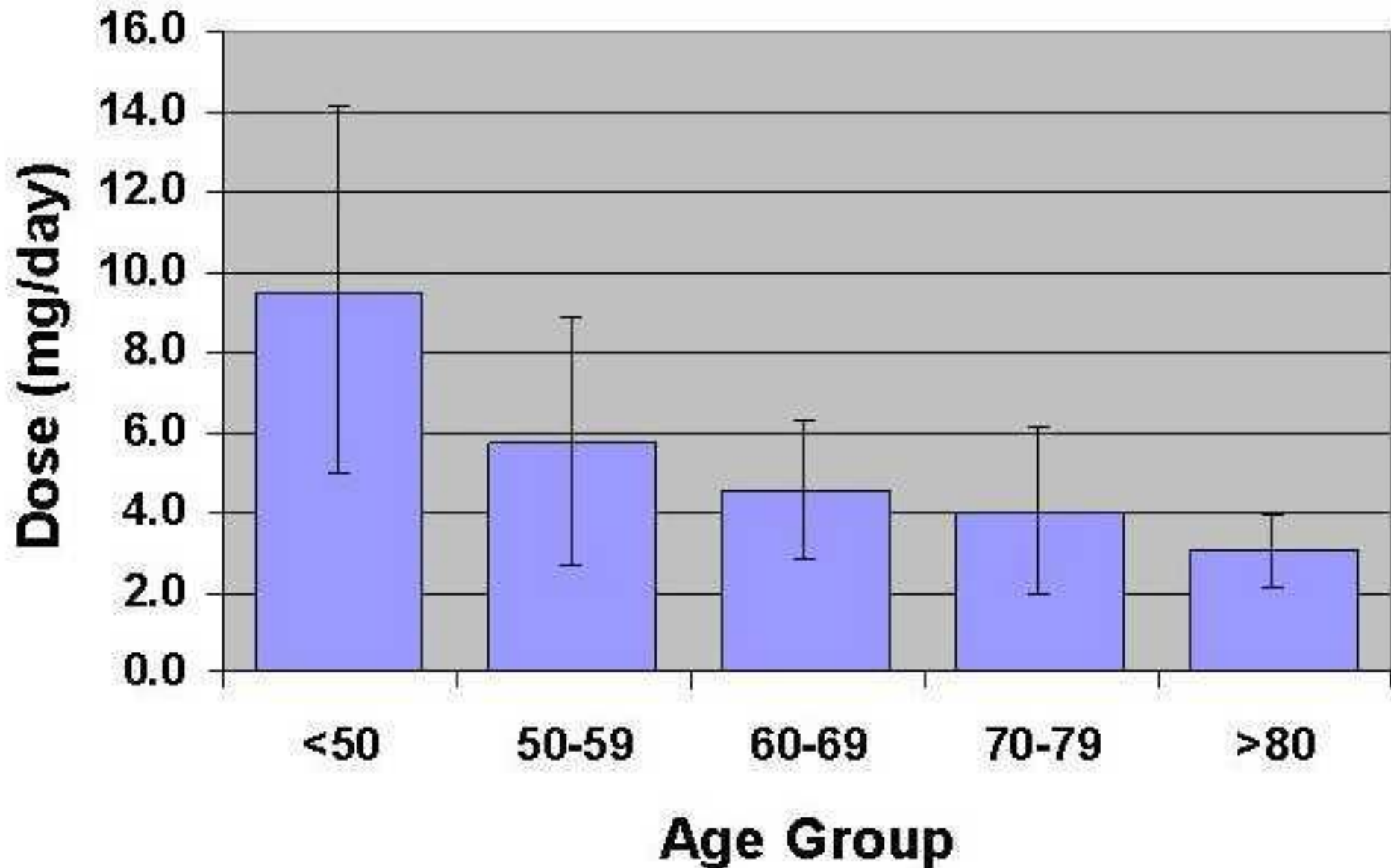
- We recommend dual antiplatelet therapy (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75–100 mg daily, clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin, or prasugrel 10 mg daily plus low-dose aspirin over single antiplatelet therapy) (Grade 1B).
- We suggest ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin over clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B).
 - Evidence suggests that prasugrel results in no benefit or net harm in patients with a body weight of , <60 kg, age . >75 years, or with a previous stroke/transient ischemic attack.

Warfarin при възрастни

- Дългосрочно определяне на дозата основано на INR определяне.
- INR поне веднъж месечно
- Инструктиране на пациентите и наблюдаващите ги да следят за използваните лекарства, остри заболявания и кръвоизливи.
- Не бива да се предоверяваме на еднократното изчисление на INR
- Определяне на антикоагулантната терапия в клиниката или от специалист-ролята на опита.

Warfarin Dose Requirements

- 100 Sunnybrook Anticoagulation Clinic Patients



Ролята на АХ при интракраниалното кървене

- АН > 160/95 → 7 x ↑ риска от вътречерепно кървене

Brott - Stroke 1986;17:1078

Saloheimo - Stroke 2001;32:399

Qureshi - NEJM 2001;344:1450

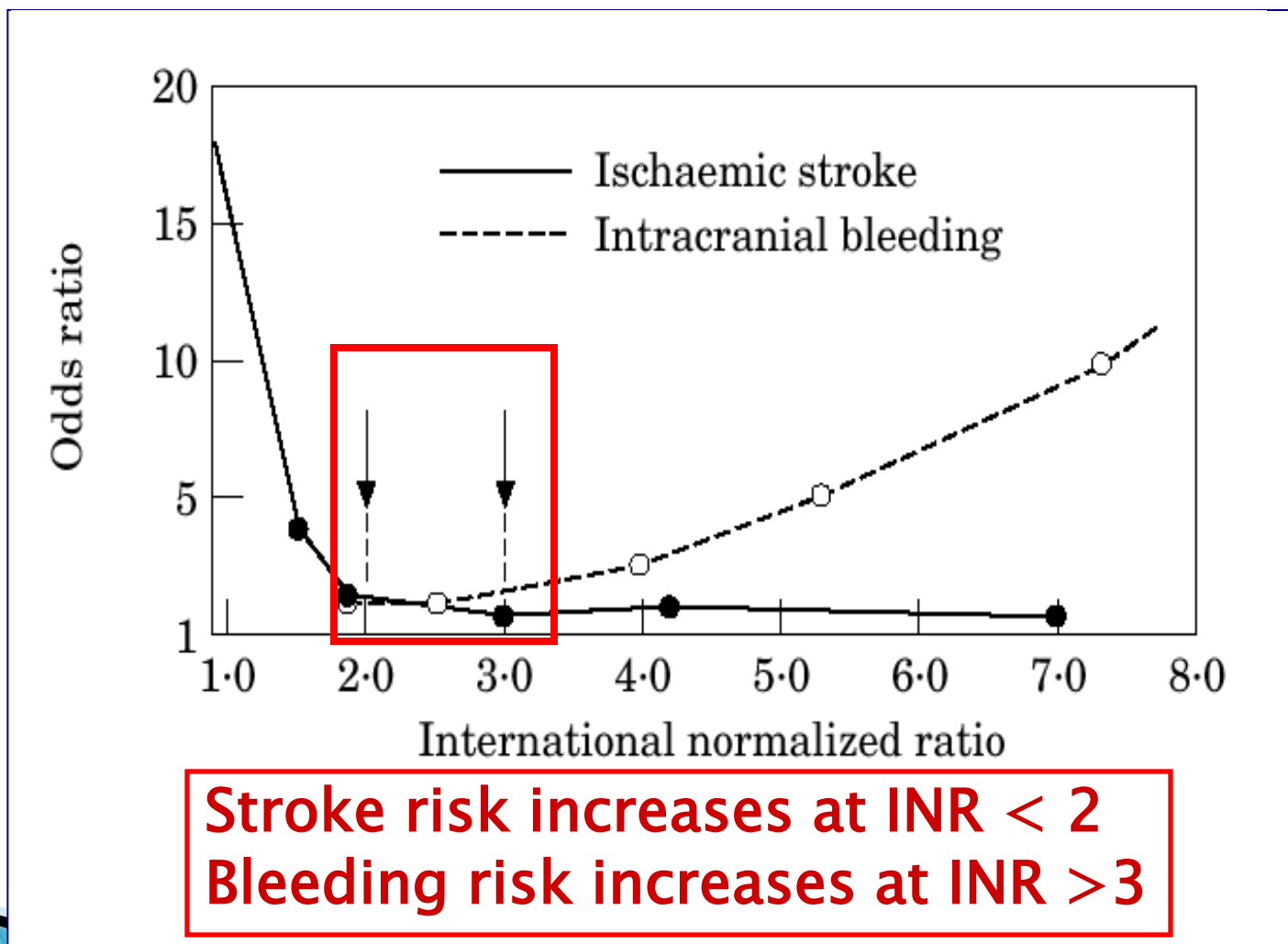
- АХ↑ повишава риска от вътрекраниално кървене

при ОАК

Hylek - Ann Intern Med 1994;120:897

SPAF - Arch Intern Med 1996;156:409

Терапевтичен прозорец при ОУКА



Hylek – NEJM 1996;335:540

Предсърдно мъждене и инсулт

- проследяване във Framingham cohort

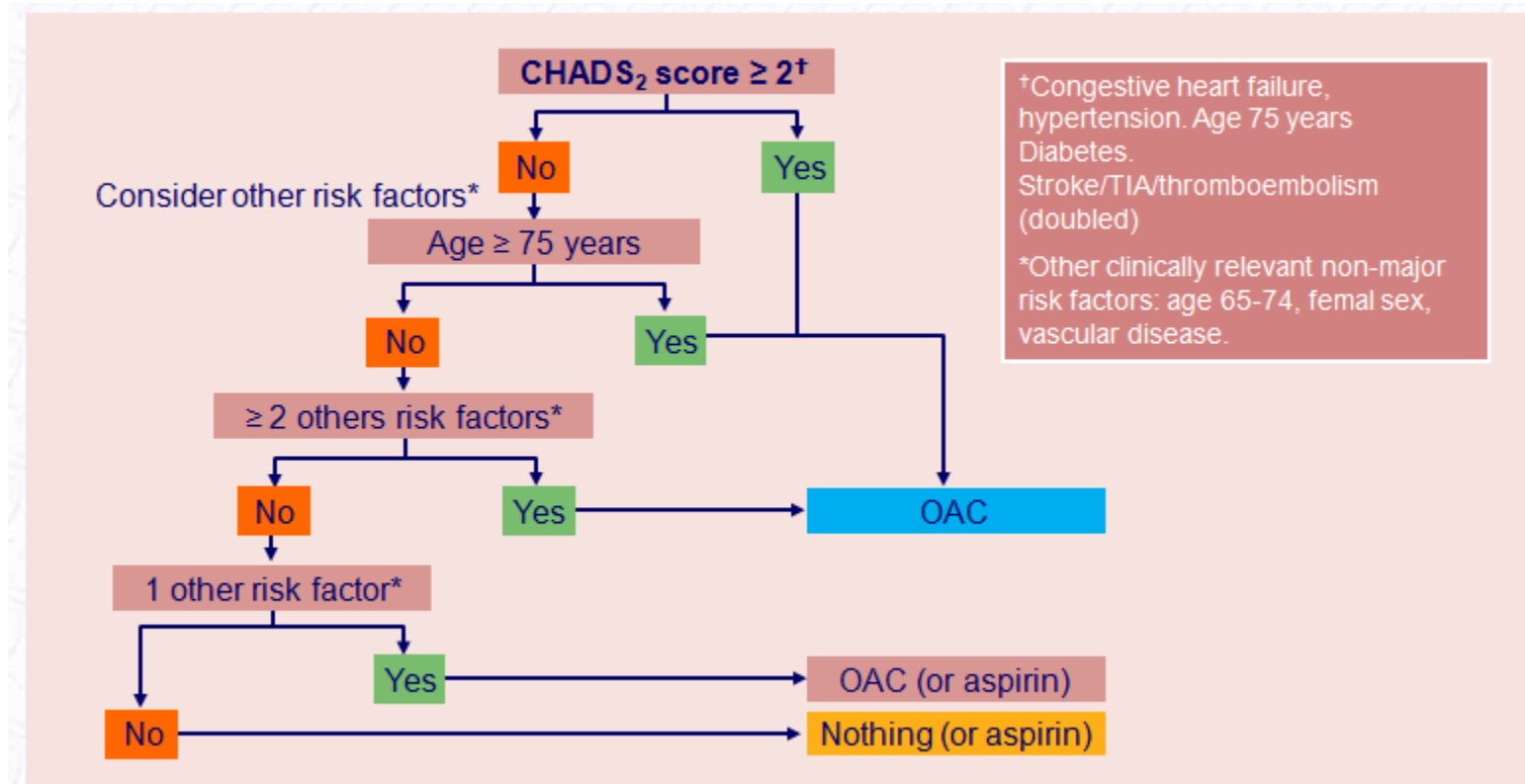
възраст	Честота на ПМ	инсулти/ 1000 п/г (без ПМ)	инсулти 1000 п/гг (ПМФ)	RR
60-69	1.8%	4.5	21	4.7
70-79	4.7%	9	49	5.4
80-89	10.2%	14	71	5.0

РИСКОВИ ФАКТОРИ В СБОРА НА СИСТЕМАТА- CHA₂DS₂-VASc

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. femal sex]	1
Maximum score	9

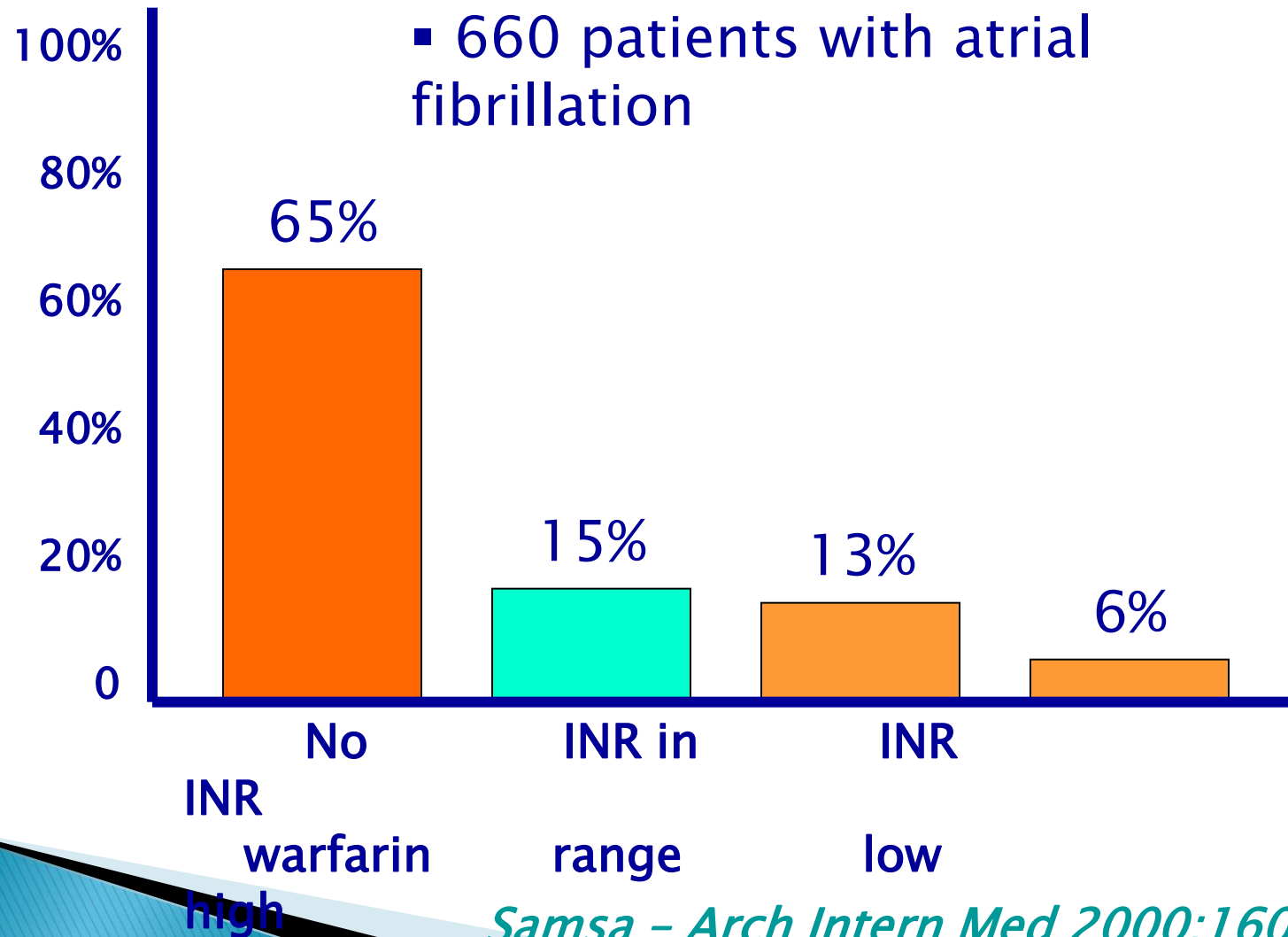
*Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from the estimates.

ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ В ПРЕВЕНЦИЯТА НА ПМ



AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulant; TIA = transient ischaemic attack.

Неадекватна антикоагулация при ПМ



Samsa - Arch Intern Med 2000;160:967

Прицелно INR при механични клапи

позиция	Рискови фактори	INR
аортна	Tilting disc or bileaflet	2.5 (2.0-3.0)
митрална	Tilting disc or bileaflet	3.0 (2.5-3.5)
друга	Caged ball or disc	3.0 (2.5-3.5)
друга	AF, poor LV, LAE	3.0 (2.5-3.0) + ASA

HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic*	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

*Hypertension is defined as systolic blood pressure > 160 mmHg.

INR = international normalized ratio.

Диета при ОАК

- **Не ги съветвайте да намалят витамин К съдържащите храни= INR вариабилитета е по-голям**
- **Обратно –да се хранят с храни съдържащи повече vitamin К**
(броколи, спанак, брюкселско зеле)

Vitamin K съдържание в някои храни

храни	количество	съд. Vit K
печени броколи	1/2 чаша	92 µg
печен спанак	1/2 чаша	444 µg
зеле	1/2 чаша	418 µg
Брюкселско зеле	5 стръка	168 µg
Соево олио	7 ч.л.	134 µg

НСПВС и варфарин

- Като цяло не е проблем
- Ефектът върху INR непредсказуем
- Както при всички лекарства, трябва да има основателна причина за НСПВС
- Ако започне редовната употреба на НСПВС, проверете INR 4-7 дни по-късно
- Висок риск в напреднала възраст, помислете за добавяне на PPI

ASA и Warfarin

- ▶ Няма допълнителни ползи за повечето пациенти
- ▶ Определено увеличава риска от кървене
- ▶ Трябва да има основателна причина за комбинация :
стент на коронарната артерия; висок риск при
механична сърдечна клапа; ТІА въпреки INR > 2
- ▶ Комбинацията на антитромбоцитен агент и варфарин
трябва да бъде активно решение

Тромбопрофилактика

- ▶ Много гериатрични болни са изложени на повишен риск от ДВТ
- ▶ Няма доказателства, че профилактика води до увеличаване на ползата над риска
- ▶ Когато пациентите са в остра фаза на заболяването, те трябва почти всички да получават антитромботични средства
- ▶ А някои изискват продължаване на профилактика
- ▶ Задължителна е профилактиката при голяма ортопедична хирургия: 2-4 седмици на НМХ, фондапаринукс, ривароксабан, дабигатран

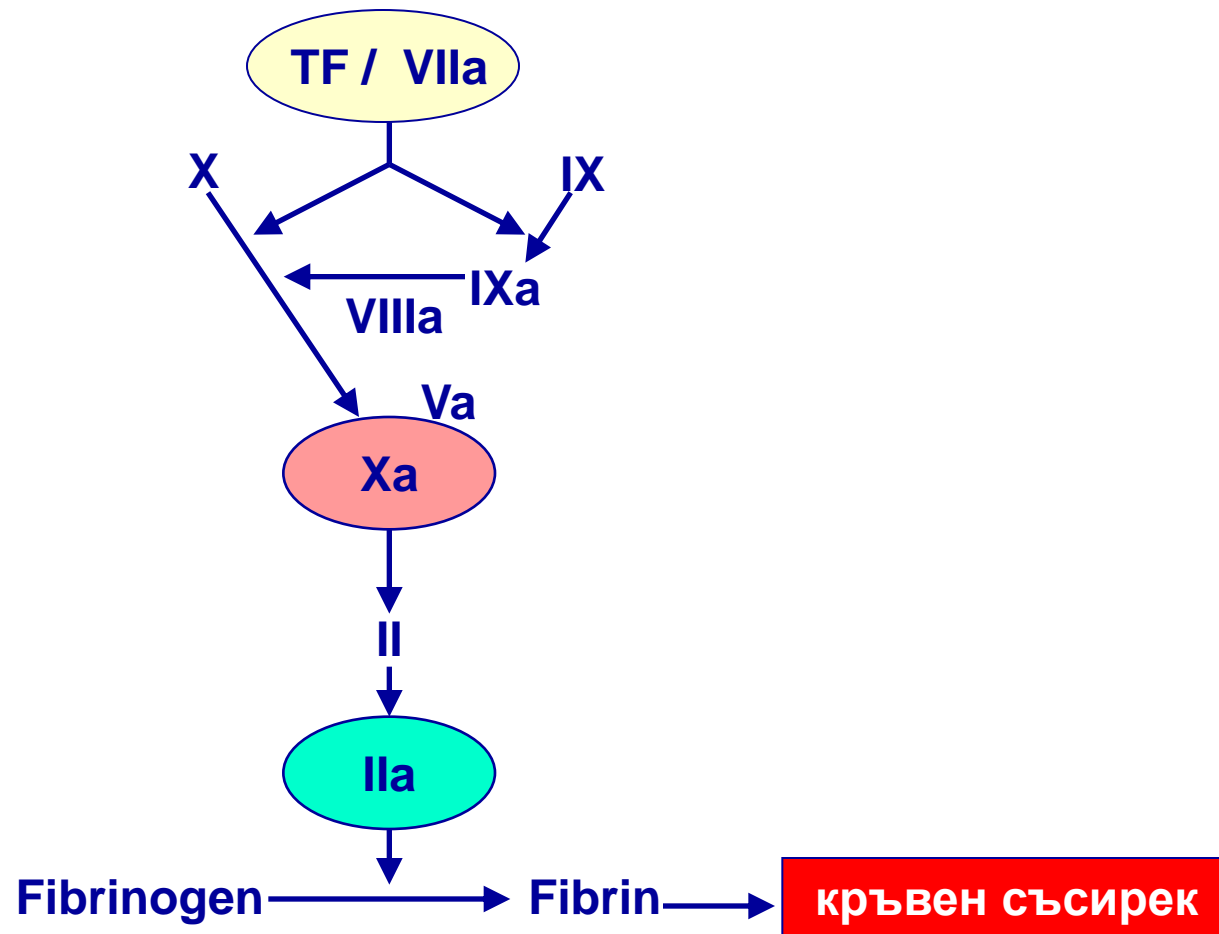
БТЕ при възрастни

	Инциденти при възрастни ≥ 70 спрямо по-млади
ДВТ	4.7
БЕ	6.2

Бъдещето на тромбопрофилактиката

1. Перорален прием
2. Едно лекарство / една доза за (почти) всички пациенти, изложени на риск
3. Сравнително евтино
4. Да се използва рутинно за продължително намаляване на риска

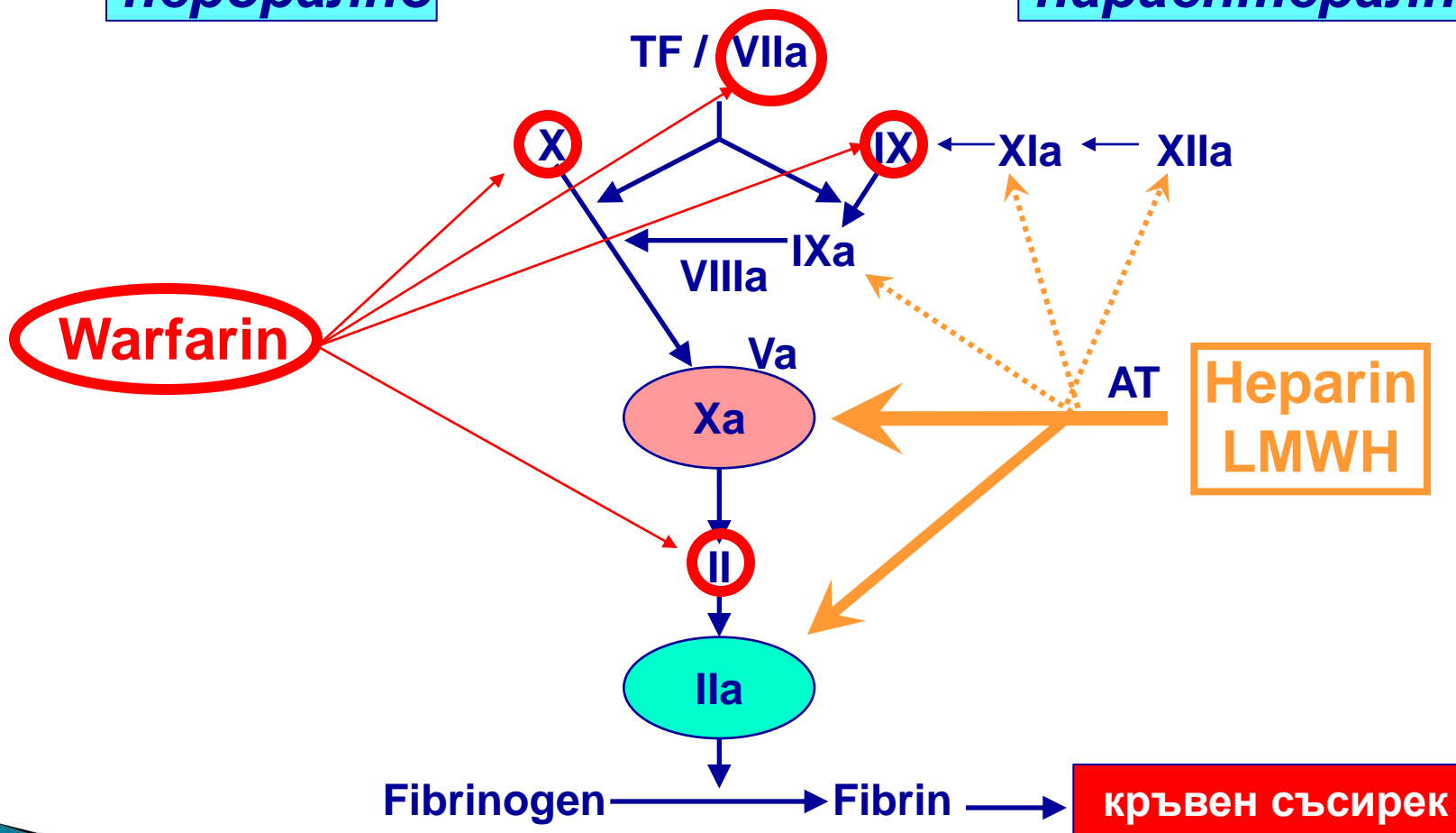
Коагулационната система



Класическите антикоагуланти = множество таргети

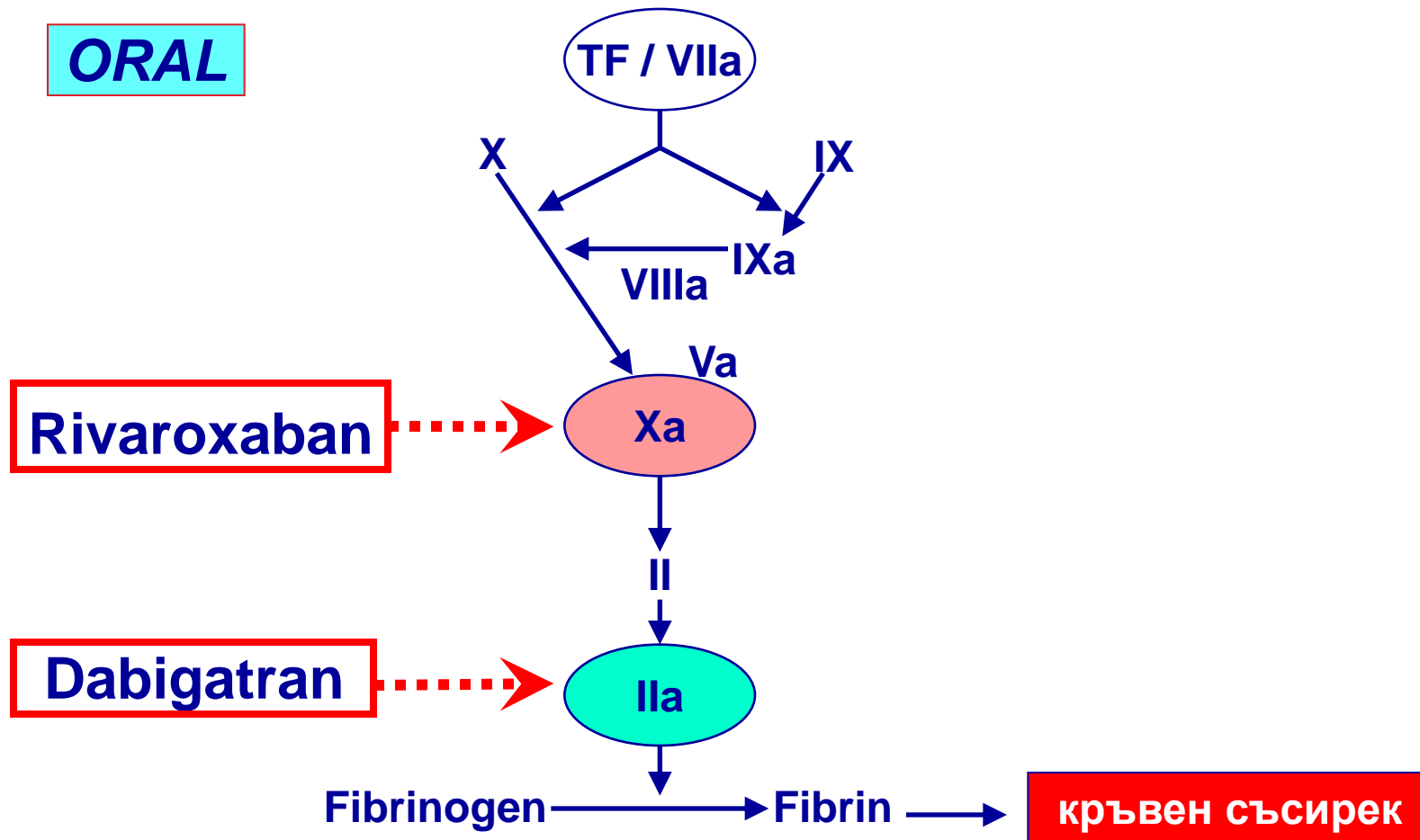
перорално

параентерално



Новите антикоагуланти = един таргет

ORAL



Rivaroxaban: директен инхибитор FXa

Производител & Johnson	Bayer Healthcare/Johnson
бионаличност	> 80%
ПИКОВО НИВО	2-4 ч
ПОЛУЖИВОТ	6-9 ч (11-13 ч при
възрастни	
елиминация	2/3 бъбречна; 1/3
чернодробна	
лекарствени инхибитори	↑ ниво с възможни СУРЗА4
взаимодействия	(ketocoazole, HIV протеазни
инхибитори)	
индюсери	↑ нива с възможни СУРЗА4
	} Няма промяна в дозата

Проучвания с Rivaroxaban Trial

	Phase II	Phase III
Orthopedics	ODIXa-Hip1 ODIXa-Hip2 ODIXa-Knee ODIXa-OD-Hip	RECORD1 RECORD2 RECORD3 RECORD4
Medical prophylaxis		Magellan
VTE treatment	ODIXa-DVT Einstein-DVT	Einstein-DVT Einstein-
PE		Einstein-
extension		
Atrial fibrillation		ROCKET AF

No. patients

~8,000

~60,000

Acute coronary syndrome

ATLAS

Dabigatran: орален тромбинов инхибитор

производител	Boehringer Ingelheim
бионаличност	4-6.5 %
Пиково ниво	2 часа
Полуживот	11 ч(14-17 ч при възрастни)
елиминация	85% бъбречна
лекарствени взаимодействия	няма ефект върху CYP450 ↑ нива на вз. С (verapamil, clarithromycin, quinidine) ↑ нива на взаимодействие с rifampin, Жълт кантарион

Dabigatran- клинични промени

	Phase II	Phase III
Orthopedics	BISTRO	RE-NOVATE (THR) RE-MODEL (TKR) RE-MOBILIZE (TKR)
Hip fracture surgery		
Other surgical groups		
Medical patients		
VTE treatment		RE-COVER RE-MEDY RE-SONATE
Atrial fibrillation	PETRO	RE-LY
Acute cor syndrome		RE-DEEM
Post-AMI		

No. of patients

34,000

Rivaroxaban c/y Dabigatran

медикамент	Rivaroxaban	Dabigatran
бионаличност	$\geq 80\%$	$\leq 6\%$
таргет	Factor Xa	Factor IIa
полуживот	6-13 hrs	11-17 hrs
лек.	Few (CYP 3A4)	Few (P-gp)
взаимодействия		
бъречна екскреция	$< 35\%$	85%
Administration	1 тб.	2 капс
ефикасност	$> 1 \text{ MWU}$	$< 1 \text{ MWU}$

Аrixaban

Аrixaban е орален , обратим и селективен инхибитор на фактор Ха (FХа). Аrixaban инхибира катализира и превръщането на протромбина в тромбин. Аrixaban няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, предизвикана от тромбин. Чрез инхибиране на FХа, аrixaban намалява образуването на тромбин и развитието на тромб.

Арихаван

- ▶ Фармакокинетика:
- ▶ А – Бионаличност : ~ 50%, Стах: 3-4 часа
- ▶ D – свързан с протеин (P-GP): 87%
- ▶ M - главно CYP3A4; частично CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2
- ▶ E - урината (27%) и изпражнения; $t_{1/2}$: до 12 часа

Лекарствени взаимодействия с:

- ▶ Силни СYP3A4 и P-GP инхибитори: например кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин ($\uparrow C_{max}$, AUC \uparrow)
- ▶ Силни СYP3A4 и P-GP индуктори: например рифампин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион ($\downarrow C_{max}$, AUC \downarrow)
- ▶ Антикоагуланти и антиагреганти: повишен риск от кървене.

Арихаван

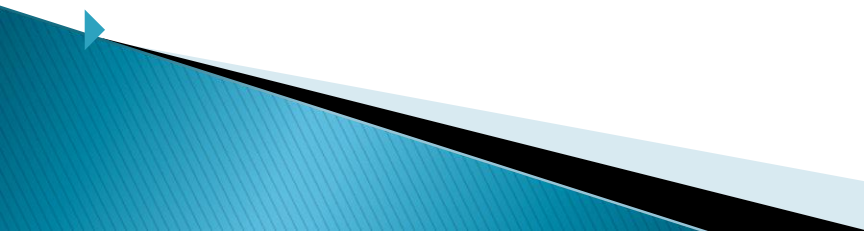
Дозиране:

- ▶ Обичайна: 5 мг орално два пъти дневно
- ▶ При пациенти с ≥ 2 характеристики (≥ 80 годишна възраст, телесното тегло ≤ 60 кг, Scr ≥ 1.5 мг / дл): 2,5 мг орално два пъти дневно
- ▶ На силни двойни инхибитори на CYP3A4 и P-GP: 2.5 мг орално два пъти дневно или да се избегне едновременната употреба (при пациенти, които вече са на намалена доза)
- ▶ На силни двойна индуктори на CYP3A4 и P-GP: Да се избягва едновременната употреба

НОАК в ортопедичната профилактика

- Перорален прием
 - Без мониторинг
 - Бързо начало
- По-голямо удобство за пациента**
- Възможност за повече пациенти да получат подходяща профилактика, за достатъчно дълъг период
 - Ще доведе до отстъпление от варфарин като профилактика

Заклучение:

- ▶ Физиологичните промени, които съпътстват стареенето имат важно влияние върху ефектите на терапевтични агенти, включително антитромботични медикаменти.
 - ▶ Като се има предвид, че атеротромботични болестни процеси се увеличават с възрастта и че разпространението на възрастното население непрекъснато се разраства, изясняването на стратегиите на антитромботично управление в тази кохорта с висока степен на риск е от ключово значение.
- 

Заклучение:

- ▶ Липсата на специализирани проучвания, проведени в напреднала възраст, обуславя липсата на препоръки за най-подходящия режим на антитромботично лечение или понякога има произволни допускания.
- ▶ Развитието на нови антитромботични средства с по-благоприятен профил на безопасност може да има обещаваща роля при тази все по-нарастваща част от население.
- ▶ Данните от мащабни клинични изпитания и специални проучвания при пациенти в напреднала възраст за оценка на безопасността и ефикасността на антитромботични стратегии са необходимост

Благодаря за вниманието!

